Série A, n° 4457
N° d'ordre : 5305

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques TAXI

Première thèse. — Contribution a l'étude des connexions des neurones moteurs du système nerveux autonome.

Deuxième thèse. — Propositions données par la Faculté.
Les synapses interneuronales chez les Invertébrés.

Soutenues le 2 juin 1965 devant la Commission d'examen.

MM. PRENANT ..... *Président.*

GRASSÉ ..... } *Examinateurs.*
COUTEAUX ..... }

PARIS
MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, Boulevard Saint-Germain, 120
1965

Série A, n° 4457
N° d'ordre : 5305

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques TAXI

Première thèse. — Contribution a l'étude des connexions des neurones moteurs du système nerveux autonome.

Deuxième thèse. — Propositions données par la Faculté.
Les synapses interneuronales chez les Invertébrés.

Soutenues le 2 juin 1965 devant la Commission d'examen.

MM. PRENANT ..... *Président.*

GRASSÉ ..... } *Examinateurs.*
COUTEAUX ..... }

PARIS
MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, Boulevard Saint-Germain, 120
1965

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... M. ZAMANSKY.

PROFESSEURS

BRELOT ..... T Analyse supérieure.
PRENANT ..... T Anat. et Histol. comp.
GRASSÉ ..... T Evol. des êtres organisés.
PRÉVOST ..... T Chimie organique.
WYART ..... T Minéralogie et cristallogr.
TEISSIER ..... T Zoologie.
MANGENOT ..... T Biologie végétale (Orsay).
P. AUGER ..... T Physique quant. et relat.
MONNIER ..... T Physiologie générale.
PIVETEAU ..... T Paléontologie.
ROCARD ..... T Physique (E. N. S.).
H. CARTAN ..... T Mathématiques (E. N. S.).
LAFFITTE ..... T Chimie générale.
N... ..... T Géométrie supérieure.
COULOMB ..... T Physique du Globe.
Mlle COUSIN ..... T Biol. animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN ..... T Chimie minérale.
BOCQUET ..... T Zoologie.
KASTLER ..... T Physique (E. N. S.).
EPHRUSSI ..... T Génétique.
RIVIÈRE ..... T Géologie (S. P. C. N.) et sédimentologie (Orsay).
GAUTHERET ..... T Biol. végét. (P. C. B.).
R. LUCAS ..... T Recherches physiques.
A. THOMAS ..... T Biologie cellulaire.
ARNULF ..... T Optique appliquée.
M. MORAND ..... T Enseign. de physique.
SOLEILLET ..... T Physique (P. C. B.).
FORTIER ..... T Mécan. expér. des fluides.
DRACH ..... T Zoologie.
QUENEY ..... T Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN ..... T Embryologie.
EICHHORN ..... T Botanique.
DE CUGNAC ..... T Biol. végét. (S. P. C. N.).
Mlle CAUCHOIS ... T Chimie physique.
THELLIER ..... T Physique du Globe.
L'HÉRITIER ..... T Biologie générale (Orsay).
GRIVET ..... T Radio-Electricité (Orsay).
PONCIN ..... T Mécanique générale.
DUBREIL ..... T Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET ..... T Chimie organique.
CAGNIARD ..... T Géophysique appliquée.
CHAMPETIER ..... T Chimie macromolécul.
CUVILLIER ..... T Micropaléontologie.
JUNG ..... T Géologie.
TRILLAT ..... T Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN ..... T Chimie org. et structur.
JACQUINOT ..... T Spectroscopie et phys. céleste (Orsay).
VASSY ..... T Physique de l'atmosph.
DESTOUCHES ..... T Théories physiques.
AMIEL ..... T Chimie générale.
HOCART ..... T Minéralogie et cristallogr.
J.-P. MATHIEU ... T Physique (Optique).
COUTEAUX ..... T Cytologie.
MAY ..... T Zoologie.
CHOQUET ..... T Théor. des fonctions et topologie.
FELDMANN ..... T Biologie végétale marine.
GUINIER ..... T Physique des solides (Orsay).
JOST ..... T Physiologie comparée.
FORTET ..... T Calcul des probabilités et physique mathémat.
SCHWARTZ ..... T Calc. diff. et intégr.
CHOUARD ..... T Physiologie végétale.
MALAVARD ..... T Aviation (Tech. aéron.).
NORMANT ..... T Synthèse organique.
BÉNARD ..... T Chimie minérale.
BUVAT ..... T Botanique (E. N. S.).
DUGUÉ ..... T Statistiques mathémat.
SOULAIRAC ..... T Psychophysiologie.
ULRICH ..... T Physiol. végétale appliq.
MARÉCHAL ..... T Optique théor. et appl.
KIRRMANN ..... T Théories chimiques.

CHADEFAUD ..... T Botanique.
Mlle LE BRETON .. T Physiol. de la nutrition.
LELONG ..... T Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS ..... T Anat. et histol. comp.
EHRESMANN ..... T Topologie algébrique.
FRANÇON ..... T Physique (S. P. C. N.).
GLANGEAUD ..... T Géogr. phys. et géol. dyn.
DODEMENT ..... T Mathématiques (M. G. P.).
PISOT ..... T Technique mathématique de la physique.
E. ROCH ..... T Géologie.
SCHATZMANN ..... T Astrophysique.
TERMIER ..... T Géologie générale.
ZAMANSKY ..... T Mathémat. générales.
LENNUIER ..... T Physique (M. G. P.).
RIZET ..... T Génétique (Orsay).
ROUTHIER ..... T Géologie appliquée.
Mme TONNELAT ... T Physique théorique.
DIXMIER ..... T Mathématiques (M. P. C.).
SOUCHAY ..... T Chimie générale.
AIGRAIN ..... T Electrotech. génér.
BRUSSET ..... T Chimie systématique.
M. LÉVY ..... T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX ..... T Chimie biologique.
Mme HUREL-PY .. T Biol. végétale (P. C. B.).
PANNETIER ..... T Chimie générale.
BRUN ..... T Mécan. des fluides I.
LEDERER ..... T Chimie biolog. (Orsay).
Mme DUBREIL ..... T Mathématiques (Agrég.).
Mme LELONG ..... T Mathémat. II (E. N. S.).
BELLAIR ..... T Géologie (S. P. C. N.).
COTTE ..... T Physique électricité.
J.-E. DUBOIS..... T Chimie organique.
LAMOTTE ..... T Zoologie (E. N. S.).
A. MICHEL ..... T Chimie minér. (Orsay).
OLMER ..... T Energétique générale.
ROUAULT ..... T Electricité (Orsay).
GAUTHIER ..... T Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ ..... T Chimie physique.
BROSSEL ..... T Physique atomique.
BUSER ..... T Physiologie comparée.
CAMUS ..... T Physiologie végétale.
CASTAING ..... T Phys. II Thermo (Orsay).
CURIEN ..... T Minéral. et cristallogr.
MOYSE ..... T Physiol. végét. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON ..... T Evolut. des Etres organ.
POSSOMPÈS ..... T Zoologie.
PULLMANN ..... T Chimie quantique.
TEILLAC ..... T Physique nucl. et radioactivité (Orsay).
TONNELAT ..... T Biol. phys.-chim. (Orsay).
VILLE ..... T Econométrie.
WILLEMART ..... T Chimie (P. C. B.).
DODÉ ..... T Chimie (Orsay).
FREYMANN ..... T Recherches physiques.
GUINOCHET .... T Biol. vég. (S. P. C. N.) (Orsay).
ROLLET ..... T Chimie minérale.
Mlle JOSIEN ..... T Chimie (S. P. C. N.).
CHEVALLEY ..... T Géométr. algébr. et théor. des groupes.
ARNOULT ..... T Electronique (Orsay).
CHAPELLE ..... T Physique I (Orsay).
DELANGE ..... T Mathématiques I (Orsay).
DENY ..... T Mathémat. gén. (Orsay).
GERMAIN ..... T Mécan. théor. des fluides.
G. LUCAS ..... T Géologie.
ALLARD ..... T Chimie physique.
BERTHELOT ..... T Phys. des particules fond. (Orsay).
BRICART ..... T Météorologie et phys. de l'atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD T Psychophysiologie.
FRIEDEL ..... T Phys. des solides (Orsay).

M. Julia ..... T Etudes des molécules naturelles complexes.
Lender ..... T Biol. animale (S. P. C. N.) (Orsay).
Magat ..... T Physico-chimie des radio-éléments.
Mlle Quintin .... T Electrochimie.
Monod ..... T Chimie du métabolisme.
Benoit ..... T Physiol. animale (Orsay).
De Possel ..... T Analyse numérique.
Charlot ..... T Chimie analytique.
Lemée ..... T Ecologie végétale (Orsay).
Guérin ..... T Chimie (M. P. C.) (Orsay).
M. Chatelet ..... T Chimie (P. C. B.).
Jean ..... T Physique nucléaire (Orsay).
Mattler ..... T Physique (S. P. C. N.)
Bergerard ..... T Zoologie (Orsay).
Bertein ..... T Electronique (Orsay).
Bouissières ..... T Radiochimie.
Mme Couture ... T Thermodynam. et mécan. physique.
Ellenberger .... T Géol. des grandes régions du globe (Orsay).
Franc ..... T Biol. animale (P. C. B.).
Schnell ..... Botanique tropicale.
Stolkowski ..... T Physiologie générale.
Acher ..... T Chimie biologique.
Baudoin ..... T Biol. animale (P. C. B.).
Beaumont ..... Biol. animale (S.P.C.N.).
Blamont ..... Géophys. Ionosphère.
Bourreau ..... T Botanique.
D. Curie ..... Physique (M. G. P.).
Durand-Delga ... T Géologie.
Fréon ..... T Chimie organ. (Orsay).
Heller ..... T Physiologie végétale.
Tortrat ..... T Calcul des probabilités.
Cailleux ..... T Géologie (S. P. C. N.).
Magnan ..... Physique électricité.
Daudel ..... T Mécan. ondul. appl. à la chimie théor. et à la phys. nucl.
Mlle Fourcroy... Biol. végét. (S. P. C. N.).
Mme Choquet-Bruhat ..... Méc. Analytique et Méc. céleste.
Mlle Veil ..... T Physiologie générale.
Lwoff ..... T Microbiologie.
Siestrunck ..... T Mécan. Phys. et Expérim.
Lacombe ..... T Métallurgie des métaux Nucléaires (Orsay).
Brochart ..... T Physique (P. C. B.) (Orsay).
Cabannes ..... T Mécanique générale.
Lesieur ..... T Mathématiques I (Orsay).
Mazet ..... T Mécanique gén. (Orsay).
Caire ..... Géographie phys. et Géol. dynamique.
Comolet ..... Mécanique des Fluides.
Coraboeuf ..... T Physiol. animale (Orsay).
Delloue ..... T Physique de l'exosphère.
Gorenflot ..... Botanique II (Orsay).
Houillon ..... Biol. animale (P. C. B.).
J. Jullien ..... Chimie (S.P.C.N.) (Orsay).
Malgrange ..... T Tech. Math. de la phys. (Orsay).
Olivier ..... Anthropologie.
Nozeran ..... T Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre .. T Phys. (E. N. S.) (Orsay).
Chevaugeon ..... T Botanique (Orsay).
Kahane ..... T Mathématiques (Orsay).
Samuel ..... T Mathémat. (E. N. S. fém.).
Kourganoff .... T Astronomie (Orsay).
Thiry ..... T Mécanique céleste.
Abeles ..... Physique (S. P. C. N.).
Amat ..... T Physique (P. C. B.).
Auboin ..... T Géologie.
Mme Benoit-Gueutal ..... T Phys. nucl. et radio-act. (Orsay).
Bougis ..... Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
Bruhat ..... T Mathématiques (M. P. C.).

Brunn ..... T Géol. histor. (Orsay).
Chabbal ..... T Phys. (M. G. P.) (Orsay).
Deheuvels ..... T Mathématiques propé.
D'Espagnat ..... T Physique théor. (Orsay).
Furon ..... T Géologie (S. P. C. N.).
Mme Gans ..... T Génétique.
Genevès ..... Biologie végét. (P. C. B.).
Guilbert ..... Phys. (C. S. U. Orléans).
Hupé ..... T Pétrographie.
Hollande ..... T Biologie générale.
Lions ..... T Analyse numérique.
Maitte ..... T Chimie (P. C. B.).
Meyer ..... Physique propédeutique.
Nicolas ..... Géologie appliquée.
Panigel ..... Biologie générale.
Ravier ..... Pétrographie.
Roseau ..... T Méc. théor. des fluides.
Roubine ..... Electronique.
Silber ..... T Chimie (P. C. B.).
Uebersfeld ..... T Electronique.
Yvon ..... T Théories physiques.
Hervé ..... T Mathématiques.
Néron ..... T Math. (M. P. C.) (Orsay).
Mme Pecker-Wimel ..... T Astrophysique.
Balkansky ..... T Physique (M. P. C.).
Le Corre ..... T Electricité.
Delcroix ..... T Physique théor. (Orsay).
Gourdin ..... Phys. théor. des hautes énergies (Orsay).
Lehmann ..... T Phys. exp. des hautes énergies.
Nataf ..... T Physique nucl. et radio-activité (Orsay).
Echalier ..... Biologie anim. (P. C. B.).
Barraud ..... Physiologie cellulaire.
Lioret ..... Physiol. végét. (Orsay).
Dars ..... Géologie struct. et géol. appliquée.
Camefort ..... T Botanique (agrégation).
Vichniewsky .... T Mécanique industrielle.
Blaquière ..... Electronique (Orsay).
Arnous ..... T Physique théorique.
Tatibouet ..... Chimie (C. S. U. Orléans).
Malliavin ..... T Mathémat. propé. (Orsay).
Gaudemar ..... Chimie propédeutique.
Perez y Jorba... Phys. exp. des hautes énergies (Orsay).
David ..... T Chimie (Agrég. Orsay).
Brousse ..... T Mécanique théorique.
Rosch ..... T Astronomie.
Guy ..... T Physique expérimentale.
Lazard ..... Mathématique (M. P. C.).
Morel P. ..... Physique (M. P. C.).
Arsac ..... Programmation.
Lefebvre ..... Chimie (M. P. C.).
Chapeville ..... Biochimie.
Benoit ..... Physique (C. P. E. M.).
Rio ..... Chimie (C. P. E. M.).
Jauzein ..... Géologie (E. N. S.).
Prévost G. ..... BV (C. P. E. M.).
Favard P. ..... BA (C. P. E. M.).
Vilkas ..... Chimie (C. P. E. M.).
Mlle Ficini ..... Chimie (C. P. E. M.).
Lequeux ..... Astronomie.
Cohen Tannoudji .... Physique (M. P. C.).
Tavernier ..... Physique (C. P. E. M.).
Mme Roizen ..... Physique (C. P. E. M.).
Durand M. ..... BA (S. P. C. N.).
Pascaud ..... Physiologie.
Mme Petit ..... BA (C. P. E. M.).
Brousse ..... Géologie (Orsay).
Cagniac ..... Physique agrég. (Orsay).
Leberre ..... Zoologie (Orsay).
Scheffer ..... Microbiologie (Orsay).
De Gennes ..... Phys. des solides (Orsay).
Riou ..... Phys. nucl. exp. (Orsay).
Clauser ..... Chimie biol. (Orsay).
Chevalier ..... Physio. anim. (Orsay).
Jancovici ..... Physique atom. (Orsay).
Falk-Vairant ... Physique nucl. (Orsay).
Fetizon ..... Chimie propé. (Orsay).
Cerf ..... Mathématiques (Orsay).

Secrétaire général ..... R. Poullain.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534911_0012

Annales des Sciences Naturelles, Zoologie, Paris.
12e Série, Tome **VII**, pp. 413-674.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CONNEXIONS DES NEURONES MOTEURS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Par Jacques TAXI

SOMMAIRE

Introduction 416

CHAPITRE PREMIER. — ***Matériel et techniques*** 419

I. — MATÉRIEL 419

II. — TECHNIQUES 420

A. — Méthodes de coloration dites « électives » des tissus nerveux et névroglique 420

I. — Méthode de Golgi 420

II. — Méthode postvitale au bleu de méthylène 421

III. — Méthode neurofibrillaire de Bielschowsky-Gros et ses variantes 424

IV. — Méthodes neurofibrillaires au nitrate d'argent réduit 425

V. — Méthode au tétroxyde d'osmium-iodure de zinc de Champy-Maillet 425

VI. — Méthode de coloration du cytoplasme schwannien des plexus 426

B. — Méthodes de mise en évidence des fibres conjonctives 427

C. — Méthodes histochimiques 427

I. — Méthode à l'acétylthiocholine 428

1° Etude critique de la méthode (p. 428) ; 2° Conclusions pratiques (p. 434).

II. — Autres méthodes histochimiques 435

D. — Technique pour la microscopie électronique 436

CHAPITRE II. — ***Les neurones et les synapses ganglionnaires*** 439

I. — HISTORIQUE ET POSITION DES PROBLÈMES 439

II. — COMPARAISON PRÉLIMINAIRE DE LA SITUATION DES NEURONES DANS LES GANGLIONS ET DANS LES PLEXUS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME 449

III. — Ultrastructure des neurones et de la névroglie ganglionnaires. 454
A. — Cas de la Grenouille 455
I. — Le neurone 455
II. — La névroglie 458
B. — Comparaison avec les caractères des neurones et de la névroglie ganglionnaires d'autres espèces 460
I. — Le neurone 460
II. — La névroglie 461

IV. — Les synapses ganglionnaires : étude morphologique 464
A. — Apport de la microscopie ordinaire 464
I. — Appareils péricellulaires à fibre spirale 464
II. — Terminaisons en calice 467
III. — Arborisations péricellulaires 468
IV. — Terminaisons en anneaux isolés 470
1° Ganglions (p. 470) ; 2° Plexus d'Auerbach (p. 472).
V. — Connexions dendro-dendritiques 479
B. — Apport de la microscopie électronique 480
I. — Synapses ganglionnaires de la Grenouille et des Batraciens. 481
1° Zones présynaptiques (p. 482) ; 2° Les membranes et l'intervalle synaptiques (p. 483) ; 3° Différenciations postsynaptiques (p. 484) ; 4° Partie expérimentale (p. 486).
II. — Autres synapses ganglionnaires 488
1° Ganglion ciliaire du Poulet (p. 488) ; 2° Varia (p. 490).
C. — Discussion 492
I. — Discussion relative aux ultrastructures synaptiques..... 492
II. — Discussion générale 498

V. — Les synapses ganglionnaires : données histochimiques 502
A. — Ganglions de Mammifères 503
B. — Intestin de Mammifères 510
C. — Ganglion ciliaire du Poulet 512
D. — Ganglion sympathique de la Grenouille 514
E. — Discussion 514

Chapitre III. — ***Les cellules interstitielles de Cajal*** 520

I. — Historique et position de la question 520

II. — Description des cellules interstitielles 524
A. — Colorabilité 524
B. — Forme 535
C. — Comportement vis-à-vis des colorants colloïdaux; distinction d'avec les histiocytes 538
D. — Données histochimiques 541
E. — Ultrastructure des cellules interstitielles 541
F. — Connexions des prolongements des cellules interstitielles 543
I. — Microscopie ordinaire 543
1° Terminaisons libres et anastomoses (p. 543) ; 2° Connexions avec les faisceaux nerveux (p. 546).
II. — Microscopie électronique 547

III. — Caractères des cellules de Schwann sur les mêmes préparations. 548

IV. — Discussion générale sur la nature des cellules interstitielles.. 554
A. — Les cellules interstitielles sont-elles de nature nerveuse ?.... 554
B. — Les cellules interstitielles sont-elles assimilables aux cellules de Schwann ? 556
C. — Les cellules interstitielles sont-elles de nature conjonctive ?.. 561

V. — Conclusion 564

Chapitre IV. — ***Innervation de la musculature lisse*** 566

I. — Historique 566

II. — Muscle intestinal 573
A. — Le problème du plexus fondamental 573
B. — Terminaisons des nerfs dans les tuniques musculaires..... 579
I. — Apport de la microscopie ordinaire 579
II. — Apport de la microscopie électronique 581
1° Questions préliminaires (p. 581) ; 2° Connexions entre fibres nerveuses et fibres musculaires (p. 583) ; 3° Connexions musculo-musculaires (p. 601).
III. — Conclusions 603

III. — Innervation de quelques autres muscles lisses 604
A — Tunique musculaire de l'uretère du Rat 605
B. — Muscle ciliaire du Chat 607
C. — Muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat 610
D. — Tunique musculaire du canal déférent du Rat et de la Souris... 613

IV. — Discussion générale 620
A. — Nature des innervations décrites 620
B. — Types d'innervation des muscles lisses 621
I. — Mode de distribution des fibres nerveuses 621
II. — Connexions neuromusculaires 622
III. — Connexions musculo-musculaires 624
C. — Contenu vésiculaire des fibres nerveuses : bases morphologiques de l'antagonisme sympathique-parasympathique 628

V. — Conclusions 629

Résumé et conclusions générales 631

Auteurs cités 638

Légendes des planches hors texte 660

INTRODUCTION

Lorsque nous avons entrepris ce travail, les données cytologiques précises sur les connexions tant ganglionnaires que périphériques des neurones moteurs du système nerveux autonome (1) (S. N. A.) restaient fragmentaires et vivement controversées. Depuis la fin du siècle dernier, les études histologiques sur le système nerveux étaient dominées par les discussions souvent passionnées entre les partisans de la théorie du neurone et ceux des réseaux nerveux. Rappelons que pour les premiers le système nerveux est formé de cellules indépendantes, les neurones, entre lesquelles l'excitation se transmet au niveau de zones de connexion spécialisées, les synapses (2), alors que pour les seconds le système nerveux représente un vaste syncytium au sein duquel les « neurones » correspondent seulement à des entités trophiques, non indépendantes, mais anastomosées en réseau par leurs prolongements.

C'est vers les années 1925-1930 que la structure des ganglions et plexus du système neurovégétatif vint au centre de la controverse, sous l'impulsion notamment de Boeke et Stöhr qui, bien que séparés par des nuances concernant notamment la question des synapses, conjuguèrent leurs efforts pour faire admettre, sur la foi d'images souvent esthétiquement remarquables, la structure en réseau fermé des ganglions et des plexus périphériques du S. N. A.

En marge de cette controverse fondamentale, une autre s'est développée, qui allait encore compliquer et obscurcir les données du pro-

(1) Dans cet exposé, nous emploierons en totale synonymie les termes de « système neurovégétatif » (*vegetative Sphäre*, introduit par Reil, 1807, d'après les idées de Bichat), et de « système nerveux autonome » (*autonomic nervous system*), introduit par Langley (1898) sur la suggestion du P^r^ Jebb. Nous écarterons l'emploi du terme grand sympathique par suite des confusions qu'il risque d'introduire avec « système sympathique », généralement utilisé aujourd'hui dans le sens restreint d' « orthosympathique », s'opposant à « système parasympathique », selon la terminologie proposée par Langley (1905). On trouvera un bon historique, succinct et critique, de la nomenclature dans Langley (1923).

(2) Il nous paraît indispensable, au début de ce travail, de revenir brièvement sur le sens précis du mot *synapse*, sans entrer toutefois dans un exposé détaillé qui n'aurait plus de raison d'être après celui de Couteaux (1947). Ce mot fut introduit par le physiologiste Sherrington pour désigner le mode de connexion de deux cellules nerveuses entre lesquelles se transmet l'influx nerveux. Par analogie, on l'utilisa bientôt pour désigner les connexions au niveau desquelles l'influx se transmet non plus entre deux neurones, mais entre un neurone et un effecteur, dont le type est la synapse myoneurale. Néanmoins, certains auteurs n'admettent point ce sens large et préfèrent parler de « jonctions » neuro-effectrices, gardant le mot de synapse pour les seules connexions interneuronales. Concept purement physiologique à l'origine, le mot synapse fut rapidement adopté par les morphologistes pour désigner le lieu (et ses abords immédiats) où s'effectue la transmission de l'excitation entre deux neurones ou un neurone et un effecteur.

blème. Elle est relative à la signification des cellules interstitielles de Cajal et à leur rôle éventuel dans le fonctionnement du système nerveux autonome périphérique. Un bref rappel historique est nécessaire pour bien comprendre comment cette question a pris tant d'importance dans le débat qui nous intéresse.

Cajal, qui défendait un point de vue neuroniste intransigeant en ce qui concerne la structure du système nerveux cérébro-spinal et des ganglions du système neurovégétatif, contestant vigoureusement les points de vue réticularistes d'Apathy (1897, 1907), Bethe (1903), Held (1905, 1927), héritiers spirituels de Gerlach et de Golgi, fut par contre beaucoup moins affirmatif en ce qui concerne la structure de certaines parties du système nerveux autonome périphérique. Tant dans ses travaux initiaux sur l'innervation végétative périphérique (1889 *b*, 1892, 1893 *a*, *b*) que dans les passages de ses ouvrages (1895, 1911) consacrés à ces questions, et dans le véritable testament scientifique que représente son grand article de 1934 sur « les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses », il a envisagé comme une exception probable à la théorie du neurone le cas des « neurones interstitiels ». Il voyait là une catégorie tout à fait spéciale de neurones situés à la périphérie de la voie neurovégétative efférente, au sein de l'effecteur, et dont les prolongements seraient anastomosés en réseau. L'existence d'un tel réseau lui était apparue, ainsi qu'à son élève La Villa (1897), d'autant moins choquante que les idées sur l'évolution qui avaient cours à cette époque leur suggéraient un rapprochement avec le « réseau nerveux » dont l'existence était admise chez les Invertébrés primitifs, notamment les Cœlentérés.

Cette concession de Cajal devait amener tout naturellement certains auteurs à utiliser la question des « neurones interstitiels » pour tenter d'élargir la brèche que s'était chargé d'entrouvrir lui-même dans la théorie du neurone le plus illustre neuroniste. Or, il se trouva qu'au moment même où les controverses sur la structure du système neurovégétatif allaient prendre un nouvel essor, Lawrentjew (1926 *a*, *b*) présentait une nouvelle interprétation des « cellules interstitielles » de Cajal (*alias* neurones interstitiels). Pour lui ces cellules ne sont pas de nature nerveuse, mais gliale ou lemmoblastique. Ce sont elles qui contiennent dans leur cytoplasme les travées nerveuses des plexus périphériques et peuvent donc être assimilées aux cellules de Schwann. L'hypothèse de Lawrentjew, ou plutôt l'utilisation qui en fut faite par plusieurs auteurs à la suite de Boeke, fut à l'origine de l'établissement d'une confusion certaine dans cette question, car ces auteurs adoptèrent les descriptions de Lawrentjew en leur appliquant les interprétations de Cajal. On se mit bientôt à parler imprudemment de cellules interstitielles de Cajal à propos de cellules pour lesquelles il eût fallu d'abord vérifier soigneusement si elles étaient vraiment assimilables à celles qu'avaient décrites Cajal dans l'intestin.

C'est ainsi qu'au moment où nous entreprîmes ces travaux, beaucoup d'auteurs considéraient les « cellules interstitielles » de Cajal

comme le chaînon ultime de la voie neurovégétative efférente, sorte de neurone accessoire intercalé entre la fibre postganglionnaire motrice et l'effecteur.

L'étendue des désaccords nous imposait donc de reprendre par le menu tous les points controversés, à savoir la structure des ganglions et tout spécialement les connexions entre les fibres préganglionnaires et les neurones, la signification des cellules interstitielles de Cajal (éventuels neurones), enfin la structure des plexus périphériques et les jonctions neuro-effectrices (nous limitant sur ce dernier point au cas du muscle lisse). Comme on le voit, c'est toujours le neurone ganglionnaire qui est concerné, directement ou indirectement, dans les diverses questions à étudier.

Nous commençâmes l'étude des divers chapitres énumérés ci-dessus à l'aide des méthodes de coloration élective du système nerveux et de la méthode histochimique de Koelle pour la détection des cholinestérases. Nous étions juste parvenu aux premiers résultats que la possibilité d'utiliser le microscope électronique allait changer de façon radicale les perspectives de ce travail. En effet, les premières observations faites sur les fibres amyéliniques avec le nouvel instrument (Gasser, 1952) portaient déjà un coup sérieux aux interprétations réticularistes, mais surtout elles annonçaient comme très proche la possibilité de traiter à une autre échelle du problème des connexions intercellulaires, synapses interneuronales et jonctions neuro-effectrices, et cela dans des conditions favorables à tous points de vue. De là à considérer que les études par les méthodes traditionnelles étaient caduques, il n'y a qu'un pas, qu'il faut se garder de franchir; en réalité, tout problème dans lequel la forme et les connexions des cellules prises dans leur ensemble apportent un élément indispensable de connaissance ne peut que très difficilement être abordé par la seule microscopie électronique : celle-ci ne nous apparaît pas comme destinée à supplanter, dans ce genre de travail, les techniques anciennes, mais à les prolonger. Et c'est dans cet esprit que nous avons utilisé ces moyens nouveaux pour l'examen des questions posées plus haut.

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

I. — MATÉRIEL

Le rôle important prêté aux cellules interstitielles de Cajal dans beaucoup de travaux sur le système nerveux végétatif périphérique nous imposait donc de réexaminer complètement la question de la nature et du rôle de ces cellules. Vu la confusion qui régnait sur le sujet, nous nous sommes trouvé dans l'obligation de nous adresser à l'un des matériels utilisés par Cajal (1893 *a, b,* 1911) dans ses descriptions initiales, afin de disposer de références indiscutables. Le matériel choisi a été l'intestin, et plus particulièrement la musculeuse intestinale des Rongeurs (Cobaye, Souris, Rat, Lapin). Ce matériel se prêtait également à l'étude des synapses interneuronales dans le plexus d'Auerbach, ainsi qu'à celle des jonctions entre fibres nerveuses et cellules musculaires lisses. La longueur de l'organe permet de nombreux essais sur la même pièce, avantage important dans l'emploi des imprégnations argentiques; d'autre part, sa minceur, surtout chez les espèces de petite taille, permet de bonnes fixations cytologiques *in toto*; enfin, si l'on clive la musculeuse en ses deux couches, ce qui est aisé chez le Cobaye et le Lapin, et, à un degré moindre, chez la Souris, la minceur de la couche musculaire longitudinale, à laquelle le plexus d'Auerbach reste pour la plus grande part attaché, permet d'obtenir des préparations suffisamment transparentes pour être observables *in toto,* seules conditions dans lesquelles on peut espérer suivre les prolongements des cellules sur un long parcours. Le seul inconvénient de ce matériel est de mal se prêter à certaines expériences de section élective des fibres nerveuses, étant donné la position intramurale et la dissémination tout le long de l'organe des neurones postganglionnaires parasympathiques, les incertitudes relatives à la disposition de relais intramuraux et la complexité des voies d'accès des fibres orthosympathiques. C'est pourquoi nous ne

nous sommes pas limité à ce matériel, cherchant sur chaque point étudié la comparaison avec d'autres. Ainsi, pour les connexions interneuronales dans le système nerveux autonome, le champ de nos investigations a été élargi aux ganglions paravertébraux et viscéraux, ainsi qu'à des espèces réputées plus favorables, comme le Chat; l'histologie comparée nous a fourni, en outre, des matériels de choix avec le ganglion ciliaire du Poulet et la chaîne ganglionnaire dorsale de la Grenouille.

Pour ce qui est de l'innervation des muscles lisses, des comparaisons se sont avérées nécessaires entre le muscle intestinal et d'autres muscles tels que celui du canal déférent et de l'uretère du Rat, du canal déférent de la Souris, le muscle ciliaire et le muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat.

II. — TECHNIQUES

Si actuellement on ne peut prétendre à une étude cytologique utile des connexions intercellulaires en dehors de la microscopie électronique, qui seule permet de voir les membranes plasmiques limitant les cellules et les fibres, les méthodes de coloration dites « électives » du tissu nerveux restent néanmoins indispensables pour établir la topographie fine, prélude et contrôle des observations à l'échelle ultrastructurale.

Parallèlement à ces techniques purement morphologiques, nous avons appliqué à notre matériel la méthode histochimique de détection des activités cholinestérasiques de Koelle et Friendenwald (1949), en nous limitant jusqu'ici à des observations en microscopie ordinaire.

Nous exposerons maintenant les modalités d'emploi des diverses méthodes dont nous avons fait usage.

A. — MÉTHODES DE COLORATION DITES « ÉLECTIVES » DES TISSUS NERVEUX ET NÉVROGLIQUE

I. — MÉTHODE DE GOLGI

C'est le procédé rapide au chromate d'argent que nous avons utilisé, guidé dans son emploi par l'exposé critique de Cajal (1895), repris et complété dans l'ouvrage de technique de Cajal et de Castro (1933).

La composition du mélange fixateur, qui se conserve indéfiniment à la glacière, est :

Bichromate de potassium à 3 %	1 p.
Tétroxyde d'osmium à 1 %	3 p. à 4 p.

Pendant toute la durée de la fixation, il est nécessaire que les pièces soient maintenues à environ 25° C. Dans ces conditions, le temps de fixation optimum, facteur décisif du succès, est généralement compris entre 3 et 6 jours pour des tronçons d'intestin de Cobaye de 4 à 8 semaines, que l'on a soin de maintenir en extension en introduisant dans leur lumière une baguette de verre sur laquelle ils sont maintenus par deux ligatures. On peut ainsi obtenir des colorations parfaitement électives, avec une grande richesse d'éléments nerveux et de cellules interstitielles tant dans la musculeuse que dans la muqueuse.

Les inconvénients de cette méthode sont connus. C'est avant tout une déroutante inconstance; de plus, l'interruption brusque de l'imprégnation de certaines fibres fines *(Unterbrechung)* est responsable de terminaisons fallacieuses, et cela rend suspects tous les aspects de terminaisons qu'on peut observer avec cette méthode. Contrairement à une idée souvent admise, la fixation est médiocre, car la teneur globale en tétroxyde d'osmium du liquide fixateur-durcisseur est faible (0,2 %) et que, par suite du manque de pénétration de ce corps, la première fixation est pratiquement réalisée par du bichromate de potassium pur, un fixateur bien médiocre. Enfin, dans le cas particulier de l'intestin, il se forme presque toujours, quelles que soient les précautions prises, des précipités très gênants entre les couches de la musculeuse, dans le plan du plexus d'Auerbach, ce qui fait que la méthode est précieuse surtout pour l'étude de l'innervation de la musculeuse circulaire. Si l'on veut prévenir les précipitations dans le plan du plexus d'Auerbach, il faut recourir à des subterfuges tels que replier sur lui-même un segment d'intestin, ou l'enrober dans un autre tissu, toutes manœuvres qui ont pour résultat de ralentir la pénétration du fixateur et d'entraîner des fixations encore plus médiocres.

II. — MÉTHODE POSTVITALE AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

1° Intestin de Mammifère.

Nous avons pratiqué cette coloration soit par immersion des fragments d'intestin dans le colorant pour une durée variable (de 15 minutes à 2 heures), selon la technique de Dogiel (1890, 1903), soit le plus souvent par perfusion, selon les modifications apportées à la

méthode d'Ehrlich (1886 *a*, *b*) par Schabadasch (1930 *a*) et Hillarp (1946), cette façon de faire s'étant rapidement révélée la meilleure. Nous utilisons pour les perfusions un montage simple, ayant pour but de réaliser une température à peu près constante du liquide perfusé et une pression réglable. Notre dispositif comporte un bain-marie, dans lequel sont placés deux flacons de Woolf à trois tubulures; chaque flacon est en rapport avec : 1° un manomètre à mercure; 2° une bouteille d'oxygène munie d'un détendeur permettant d'établir une certaine pression dans l'appareil, par un barbotement d'oxygène; 3° un robinet à trois branches qui permet de mettre à volonté l'un ou l'autre des flacons en connexion avec la canule de perfusion. Un robinet purgeur ainsi qu'un thermomètre sont placés peu avant la canule de perfusion.

On fait un étalonnage préliminaire pour déterminer, en fonction de la température ambiante et du débit du liquide, la chute de température qui se produit dans la partie du circuit de perfusion extérieur au bain-marie. Nous avons travaillé avec cette méthode le plus souvent sur le Cobaye (parfois sur le Lapin), à la température finale de 37°-39° C. Les indications qui suivent sont relatives à la perfusion de l'intestin du Cobaye.

Le sujet à perfuser est sacrifié. On assujettit immédiatement une canule enduite d'héparine dans l'aorte thoracique. Afin d'éviter les embolies dues à la précipitation du sang en présence du colorant, on perfuse d'abord du liquide physiologique (flacon de Woolf n° 1) pour chasser le sang, jusqu'à ce que ce liquide ressorte clair par l'oreillette droite que l'on a eu soin d'ouvrir; il faut pour cela environ 5 minutes, ce qui représente de 100 à 150 ml de liquide suivant la taille de l'animal, pour une pression moyenne de 60 mm de mercure environ. On fait ensuite passer la solution de bleu de méthylène (flacon de Woolf n° 2) pendant 8 à 10 minutes, en augmentant progressivement la pression jusqu'à 90-100 mm de mercure. La quantité perfusée lors de cette seconde phase est de l'ordre de 150-200 ml environ.

La *composition des liquides utilisés* est la suivante :

— liquide physiologique pour chasser le sang : chlorure de sodium, 8 g par litre, auquel on adjoint un vaso-dilatateur (par exemple, nitrite de sodium à 0,1 g par litre);

— solution colorante; chlorure de sodium, 8,5 g par litre; bleu de méthylène Gurr « Vital stain », 0,075 à 0,1 g par litre; tampon phosphate disodique M/5-acide citrique M/10 au pH souhaité, 10 ml par litre.

On peut obtenir d'excellentes colorations sans tampon. L'adjonction d'un tampon semble cependant améliorer l'électivité pour des valeurs de pH variant avec les différentes régions de l'intestin, comme l'avait déjà remarqué Schabadasch (1930 *a*). Chez le Cobaye, un pH de 6,4 semble particulièrement favorable pour l'ensemble de l'intestin grêle, à l'exception du duodénum pour lequel un pH voisin de la neutralité est nettement plus favorable.

La perfusion, quel que soit le soin qu'on y apporte, ne se fait jamais de façon égale tout le long de l'intestin, probablement pour des raisons de dynamique vasculaire. On y parviendrait peut-être en prolongeant la perfusion préliminaire, mais cela ne serait pas sans inconvénient pour l'état des tissus et leur aptitude à se colorer convenablement. Il ne faut pas non plus songer à trop augmenter la pression, car cela entraîne très vite de l'œdème, qui trouble profondément la circulation en exerçant des contre-pressions sur les capillaires, et les pressions élevées (plus de 100-120 mm de mercure) se sont révélées à l'usage plus nuisibles qu'utiles.

A la fin de la perfusion, la cavité abdominale est ouverte, l'intestin prélevé et exposé à l'air pendant environ 10 minutes, pour permettre le développement complet de la coloration qui ne peut se faire, comme on le sait, qu'en présence d'oxygène. La période où la coloration est à son maximum d'intensité et d'électivité s'étend environ de la dixième à la trentième minute après le prélèvement. C'est à ce moment que doivent être découpées les meilleures zones pour la fixation. Il est hors de doute que la fixation la plus égale est fournie par la solution glycérinée de picrate d'ammonium, selon la formule préconisée par Dogiel (1903), améliorée par Schabadasch (1930 *b*) et reprise par Hillarp (1946); mais cette fixation a l'inconvénient de ne pas permettre la déshydratation et se prête mal aux études à de forts grossissements. C'est pourquoi nous avons utilisé de préférence, à la suite de Bethe (1896), le molybdate d'ammonium, mais en solution à 20-25 %, refroidie à 4° C, dans laquelle des lambeaux de paroi intestinale préalablement étalés sont immergés pendant 24 heures à la glacière; ensuite on les rince très soigneusement, mais le plus rapidement possible, dans plusieurs bains d'eau distillée avant de les déshydrater, les éclaircir et les monter au baume. Les résultats obtenus en opérant ainsi sont nettement supérieurs, au point de vue cytologique, à ceux fournis par le picrate d'ammonium, mais malheureusement très irréguliers.

2° Ganglions sympathiques de Grenouille.

Une technique simple, reprise de Smirnow (1890), d'après Ehrlich (1886), donne d'excellents résultats. Elle consiste à injecter dans la veine abdominale ou dans la veine cutanea magna 1 à 2 ml d'une solution de bleu de méthylène à 0,5-1 % dans du liquide physiologique. Ceci entraîne rapidement l'arrêt du cœur. On laisse alors les choses en l'état pendant environ 20 à 30 minutes suivant la taille de l'animal, puis on ouvre, on prélève les ganglions et on les dilacère soigneusement à l'air avant de les observer ou de les fixer par le molybdate d'ammonium.

III. — MÉTHODE NEUROFIBRILLAIRE DE BIELSCHOWSKY-GROS ET SES VARIANTES

La méthode se pratique classiquement sur coupes à congélation, mais, pour l'intestin, nous utilisons de préférence des pièces obtenues par clivage de la musculeuse (v. Matériel). La durée de fixation par le formol neutre à 10 ou 20 % est au minimum de 15 jours, l'optimum se situant entre 1 et 3 mois. Souvent aussi nous avons utilisé, pour la fixation, le mélange A. F. A. de Golgi (1908), conformément aux indications de Lawrentjew (1929), qui a introduit l'usage de ce fixateur dans cette méthode. C'est un mélange à parties égales d'alcool 95°, d'anhydride arsénieux à saturation et de formol neutre à 20 %, où nous laissons les pièces de une à quelques heures, avant de les porter sans rinçage dans le formol à 20 %. Cette fixation donne des images souvent moins électivement neurofibrillaires, plus neuroplasmiques, mais renforce sensiblement l'argyrophilie des fibres fines, parfois difficiles à colorer après la fixation habituelle. Elle entraîne, en outre, une « maturation » beaucoup plus rapide des pièces, qui peuvent être exploitées dès les premiers jours suivant la fixation. Après l'une de ces fixations, la modification de Gros-Schultze (1918) à la méthode de Bielschowsky permet d'obtenir d'excellentes colorations des plus fines travées et parfois des cellules interstitielles lorsque la fixation n'excède pas un mois.

L'intérêt de la modification apportée par Llombart-Jabonero (1946) est de donner des résultats plus constants que la méthode de Gros pour la mise en évidence des travées les plus fines. Le principe donné par Llombart dès 1934 est la substitution du carbonate d'argent au nitrate d'argent dans la confection du mélange ammoniacal. Par la suite, cette modification a été surtout utilisée et codifiée avec précision par Jabonero (1953 *a*). Elle donne des colorations des structures nerveuses en général moins spécifiques que la méthode de Gros originale, mais permet de colorer les travées très fines et même les cellules interstitielles, qui sont souvent difficiles à mettre en évidence avec la méthode de Gros. Pour notre part, nous avons souvent tiré avantage, pour la coloration des cellules interstitielles, d'une acidification du bain de mordançage par de l'acide nitrique, de façon à réaliser une concentration finale de 1 p. 1 000 à 1 p. 5 000. Les pièces sont généralement montées au sirop de lévulose. Elles peuvent être déshydratées.

Nous avons utilisé, d'autre part, la méthode de Tinel (1947), adaptation de la méthode de Gros pour coupes à la paraffine, qui peut être pratiquée après fixation au liquide de Bouin.

IV. — MÉTHODES NEUROFIBRILLAIRES AU NITRATE D'ARGENT RÉDUIT

Ces méthodes nous ont été précieuses surtout dans l'étude des ganglions; dans le domaine des plexus neurovégétatifs périphériques, il est bien connu qu'elles donnent des résultats généralement très inférieurs aux méthodes précédentes pour le nombre des fibres mises en évidence.

Parmi les nombreuses modalités décrites par Cajal et de Castro (1933), les meilleurs résultats dans les ganglions du système neurovégétatif ont été obtenus avec les formules suivantes :

Formule de Cajal *(1907) à l'alcool ammoniacal.* — La fixation s'opère dans l'alcool 95° additionné de II à IV gouttes d'ammoniaque concentrée pour 50 ml, pendant une durée de 24 heures. Après un bref rinçage à l'eau distillée, les pièces sont portées pour 5 à 6 jours dans du nitrate d'argent à 1,5 %; ce temps peut parfois être réduit à 4 jours lorsque la pièce est très petite (ganglion ciliaire de jeune Poulet par exemple). On réduit enfin par une solution de pyrogallol à 1 % dans du formol 10 %.

Formules aux hypnotiques (de Castro, 1926 *b*). — La fixation s'opère dans le mélange suivant pour 24 à 48 heures.

Alcool 95°	45 ml.
Eau distillée	45 ml.
Hydrate de chloral	5 g.
(ou Somnifène Roche	4 ml).
Acide nitrique à 42° Bé	1 ml.

On lave 24 heures à l'eau courante; on traite 24 heures par l'alcool 95°, auquel on ajoute 2 gouttes d'ammoniaque concentrée pour 50 ml. La fin comme dans la méthode précédente.

V. — MÉTHODE AU TÉTROXYDE D'OSMIUM-IODURE DE ZINC DE CHAMPY-MAILLET

La modification apportée par Maillet (1959, 1963) à la méthode à l'osmium-iodure de potassium de Champy (1913) consiste à substituer l'iodure de zinc à l'iodure de potassium dans le mélange qui sert à la fois de fixateur et de colorant, dont la formule est :

Tétroxyde d'osmium en sol. aqueuse à 2 %	2 ml.
Iodure de zinc à 3 %	8 ml.

On y laisse séjourner les pièces de quelques heures à 2 jours suivant les matériels et les buts poursuivis. Cette méthode présente, sur la méthode initiale, l'avantage considérable de donner des résultats à peu près constants.

Jabonero (1962 *a*, 1964) conseille l'emploi d'iodure de zinc fabriqué extemporanément, recommandation déjà formulée par Maillet. Pour ce faire, on additionne à 200 ml d'eau distillée 15 à 20 g de zinc en poudre et 4 à 5 g d'iode. On filtre et la solution est prête à l'emploi.

Nous avons obtenu par l'une et l'autre méthode, notamment sur l'intestin du Cobaye, des colorations neuroplasmiques totales fournissant des images assez semblables à celle que l'on obtient de façon beaucoup moins constante par la méthode de Golgi ou le bleu de méthylène postvital. Sans vouloir lui attribuer une signification histochimique qui paraît plus que contestable après les expériences de Hillarp (1959 *b*) et Cruz (1962), cette méthode doit être cependant considérée, sur le matériel que nous utilisons, comme une excellente méthode topographique, d'un emploi facile, susceptible de supplanter dans de nombreux cas le bleu de méthylène et la méthode de Golgi.

VI. — MÉTHODE DE COLORATION DU CYTOPLASME SCHWANNIEN DES PLEXUS

De tout temps la coloration élective des cellules de Schwann a posé un problème ardu. Cajal (1912) a préconisé une méthode au formol nitrate d'urane extrêmement inconstante, et Nageotte (1911 *a*) diverses méthodes faisant appel à l'hématoxyline, à l'hématéine, ou à la fuchsine d'Altmann, qui ne sont guère utilisables dans les organes complexes où les nerfs n'occupent que peu de place. Aussi avons-nous été amené, après divers essais, à utiliser une méthode dérivée de la méthode panoptique de del Rio Hortega (1942-1943) et de la méthode de Llombart et Jabonero (1946) qui nous a donné, sur le plexus d'Auerbach et le plexus intramusculaire profond, des résultats satisfaisants tant par la constance que par l'électivité. On fixe la pièce par le formol à 10 % ; on peut ajouter à celui-ci 2 % de nitrate d'urane, qui joue le rôle de mordant glial : l'électivité de la coloration est alors renforcée, mais elle devient plus brutale et a tendance à empâter les structures. La fixation doit être courte (de 24 heures à quelques jours). Après un bref rinçage, des coupes à congélation ou des dissociations sont portées pour 24 heures au moins (elles peuvent y séjourner plus longtemps sans inconvénient) dans du nitrate d'argent à 2 % à température du laboratoire. Au sortir de ce bain, on les agite dans une solution de formol dilué à 20 % dans de l'eau de source, en renouvelant ce liquide jusqu'à disparition complète des troubles. L'on passe alors les coupes (une dizaine à la fois, en essorant légèrement) dans une

solution de carbonate d'argent ammoniacal fort de DEL RIO HORTEGA (1942-1943), à laquelle on ajoute 1 à 2 gouttes d'ammoniaque concentrée pour 5 ml. Les coupes se colorent progressivement jusqu'à la teinte brun foncé. On les retire à ce moment pour les rincer, avant de les virer au chlorure d'or à 1/500 et les fixer à l'hyposulfite à 5 %. On peut monter au baume de Canada ou au sirop de lévulose.

B. — MÉTHODES DE MISE EN ÉVIDENCE DES FIBRES CONJONCTIVES

Nous utilisons les deux méthodes suivantes pour la mise en évidence des fibres conjonctives, tant au sein du tissu nerveux que dans les autres tissus.

1° *Méthode Azan de Heidenhain* (d'après ROMEIS, 1948). — Cette méthode nous sert de coloration topographique générale et permet de repérer assez bien les fibres collagènes et réticulées.

2° *Méthode de Laidlaw (1929).* — Cette méthode, recommandée par NAGEOTTE et GUYON (1930) pour l'étude du conjonctif des nerfs, est une adaptation pour coupes à la paraffine de la méthode pour coupes à congélation de DEL RIO HORTEGA (1919). Nous la pratiquons conformément aux indications de LAIDLAW (1929), à cette nuance près que, quel que soit le tissu étudié, nous fixons au liquide de Helly ou de Maximow, qui réalise une fixation cytologique convenable tout en permettant une coloration élective, vigoureuse et d'une grande finesse des fibres réticulées.

C. — MÉTHODES HISTOCHIMIQUES

L'emploi des très nombreuses méthodes d'histochimie dont on dispose actuellement est d'un intérêt fort inégal sur un matériel donné, eu égard aux connaissances physiologiques et biochimiques avec lesquelles on peut les recouper. C'est pourquoi nous nous sommes limité, étant donné notre objet, à l'étude de la détection des activités cholinestérasiques à l'échelle du microscope ordinaire, utilisant comme méthode de base la méthode de KOELLE et FRIEDENWALD (1949), recoupée quelquefois par celle de LEHRER et ORNSTEIN (1959) (1).

Avant d'entrer dans l'exposé critique de la méthode, rappelons que, selon AUGUSTINSSON et NACHMANSOHN (1949), l'on distingue, parmi les cholinestérases, les cholinestérases vraies ou spécifiques (AChE),

(1) En réalité, de nouvelles perspectives se sont récemment ouvertes dans ce domaine par la mise au point d'une méthode de détection histochimique des catécholamines (FALCK, 1962), qui n'a pas été utilisée dans ce travail.

capables de cliver l'acétylcholine avec un rendement maximum pour la concentration de 5.10^{-3} M, et des cholinestérases non spécifiques ou pseudo-cholinestérasiques (ChE) pour lesquelles le rendement est, au moins dans certaines limites, directement proportionnel à la concentration.

I. — MÉTHODE A L'ACÉTHYLTHIOCHOLINE

Le principe de cette méthode a été formulé par Koelle et Friedenwald (1949) : il consiste à faire agir l'enzyme sur de l'acétylthiocholine, qu'elle clive en acide acétique et thiocholine, laquelle, en présence de glycocolate de cuivre (complexe), précipite *in situ* en milieu acide sous forme d'un mercaptide cuivrique blanc, que Malmgren et Sylven (1955) ont montré être du sulfate de cuprothiocholine; dans un dernier temps, on visualise ce précipité en le transformant en sulfure de cuivre brun par action du sulfure d'ammonium.

Koelle (1950) pratiqua d'abord sur coupes à congélation faites sur le tissu frais, et recommanda de travailler au pH = 6,4, obtenu par le tampon biphosphatique de Sörensen. Mais il reconnut rapidement que les images obtenues dans ces conditions présentaient de graves artefacts de diffusion entraînant de fausses localisations nucléaires. Pour remédier à celà, il proposa alors (Koelle, 1951) de précipiter l'enzyme dans les coupes en ajoutant au milieu d'incubation une quantité importante de sulfate de sodium.

Dans le même temps, Couteaux et Taxi (1951, 1952) avaient entrepris une étude des conditions qui permettraient d'améliorer la qualité cytologique des images en limitant les artefacts de diffusion, utilisant comme matériel de référence la plaque motrice des Rongeurs et le buisson de Kühne de la Grenouille, structures au niveau desquelles Couteaux avait précédemment montré (1947) qu'il existait une concentration très importante de cholinestérase.

Ce travail initial, ainsi que la pratique fréquente de la méthode sur de nombreux autres matériels depuis cette époque, nous a montré que les résultats morphologiques peuvent être grandement améliorés en agissant sur plusieurs facteurs que nous allons examiner successivement.

1° Etude critique de la méthode.

A. — Fixation préalable.

L'étude du rôle de la fixation a été menée à la fois d'un point de vue histochimique et biochimique. Divers essais préliminaires nous ont montré que, parmi les fixateurs usuels, seul le formol permettait de conserver une activité enzymatique suffisante et un état des tissus favo-

rable à une bonne localisation de l'activité enzymatique (1). Des études faites à l'aide de la méthode de Warburg (Taxi, 1952 *a*), à la fois sur les préparations-tests classiques des cholinestérases (hématies de Bœuf, sérum de Cheval) et sur des broyats de divers tissus (noyau caudé du Chien, du Rat et du Bœuf, tubercules quadrijumeaux du Bœuf, pancréas du Chien, organe électrique de la Torpille), nous ont amené aux conclusions suivantes : il existe des différences considérables dans la vitesse d'inactivation par le formol des préparations provenant de tissus et d'espèces animales diverses. En règle générale, les cholinestérases non spécifiques (ChE) sont moins sensibles à l'action du formol que les acétylcholinestérases (AchE); les enzymes sont d'autant plus vite inhibées que l'on descend la série des Vertébrés des Mammifères aux Poissons (cette dernière règle, suggérée seulement par notre travail de 1952, s'est trouvée constamment confirmée depuis).

Il en résulte que, dans un organe complexe, les comparaisons quantitatives entre activités cholinestérasiques spécifiques et non spécifiques, qui peuvent être inégalement inactivées par le formol, ne peuvent être faites que sur tissus frais; ceci est particulièrement important dans les études sur la spécificité (V. *infra*).

Du point de vue pratique, les fixations sont généralement faites à température ordinaire par le formol à 10 % neutralisé par le carbonate de sodium. La durée optimum pour chaque type de prélèvement doit être déterminée par tâtonnement : elle dépend de l'espèce animale, de la nature de l'organe, de la taille de la pièce. Si l'on pratique la fixation à 0° C, on peut allonger considérablement les temps : ainsi nous avons montré qu'une fixation de 24 heures à 4° C sur un broyat de pancréas de Chien entraîne à peu près la même inactivation qu'une fixation de 3 heures à 18° C. Il est probable que sur des blocs de tissus la différence est encore plus marquée.

De quelle façon peut-on se représenter l'action de la fixation sur la qualité des images ? Il est vraisemblable que plusieurs facteurs interviennent.

La fixation réalise sans doute les conditions d'une meilleure adhésivité des précipités aux structures. En outre, elle facilite certainement la pénétration de certains réactifs au contact des structures actives. Ceci se traduit, en particulier, par le phénomène suivant : si l'on compare les résultats obtenus après incubation dans les mêmes conditions sur des coupes de tissu frais traitées telles ou brièvement postfixées, ces dernières paraissent toujours plus actives, ce qui est à priori paradoxal puisqu'elles ont subi un début d'inactivation par le fixateur, mais s'explique, à notre avis, par une meilleure pénétration des réactifs, facilitée par les dommages subis au contact du fixateur par les barrières lipoprotéiques.

Enfin, il semble que l'inactivation partielle de l'enzyme, en réduisant la quantité de produit formé à chaque instant, évite les sursaturations

(1) Des essais récents, après les travaux de Sabattini, Bensh et Barrnett (1962, 1963), ont montré que la glutaraldéhyde pouvait donner d'aussi bons résultats.

locales, sources de diffusion. Mais il y a un optimum : si l'on fixe trop longtemps, l'inactivation est trop importante et l'on est obligé d'allonger les temps d'incubation, ce qui se traduit par des diffusions importantes, c'est-à-dire que l'on tombe dans les artefacts que l'on voulait éviter. Il est un point encore sur lequel nous voulons insister : beaucoup de biochimistes ont une répulsion pour les fixations, qui introduisent dans les tissus des changements chimiques mal connus, entraînant l'inactivation de l'enzyme. Ce point de vue est très compréhensible. Ce qui l'est moins, c'est qu'on limite ce reproche à la fixation par le formol. En particulier, il ne nous semble pas que la modification introduite par Koelle (1951), et qui consiste à « précipiter » l'enzyme sur coupes à l'aide de fortes concentrations de sulfate de sodium, soit fondamentalement différente d'une fixation puisqu'elle entraîne également une inactivation importante de l'enzyme. Il s'agit dans les deux cas d'une précipitation des protéines (assortie, dans le cas du formol, d'une combinaison à certains radicaux des chaînes protéiques) entraînant une inactivation importante, dont le résultat du point de vue histologique est d'améliorer la localisation de l'enzyme. Koelle (1951) a expliqué cette action par une suppression de la diffusion de l'enzyme. Le fait que les lavages prolongés soient pratiquement sans effet sur l'activité ne paraît guère compatible avec l'hypothèse de la diffusibilité de l'enzyme, qui est une très grosse molécule (P. M. supérieur à 1 000 000). Il nous paraît plus probable que, dans le cas du formol comme dans celui du sulfate de sodium, la précipitation des protéines tissulaires entraîne une meilleure adhésivité du précipité aux structures. D'autre part, la fixation préalable par le formol a l'avantage d'éviter les artefacts si souvent liés à la confection de coupes par congélation de tissu frais.

B. — Rôle du pH.

C'est le deuxième facteur dont les variations se sont montrées susceptibles d'améliorer les résultats morphologiques.

Sur la plaque motrice des Mammifères, le fait de travailler à un pH bas, de l'ordre de 5, améliore considérablement les résultats. Comme dans la fixation, l'amélioration des localisations est liée à la diminution de l'activité enzymatique, puisque l'on se place délibérément très loin de l'optimum biochimique, qui est de l'ordre de 8. D'un autre côté, on améliore les conditions de formation du précipité de sulfate de cuprothiocholine (Malmgren et Sylven, 1955). Est-ce à dire que le pH 5 soit toujours recommandé ? Il semble que le niveau de l'activité enzymatique joue le rôle déterminant de facteur limitant; il ne faut pas qu'il tombe au-dessous d'un certain seuil pour permettre une visualisation dans des temps suffisamment courts pour limiter les artefacts de diffusion. C'est pourquoi nous avons été amené à choisir en général un pH de 5,5 pour la détection des AChE et ChE au niveau des neurones,

où l'activité est, par unité de volume, très inférieure à ce qu'elle est au niveau de l'appareil sous-neural. Indépendamment du pH, la nature chimique des tampons intervient de façon encore inexpliquée. Le fait le plus significatif à cet égard est l'action du phosphate disodique, qui favorise manifestement les diffusions. Ceci dit, plusieurs tampons semblent pouvoir convenir pour les recherches effectuées à un pH voisin de 5,5, notamment acide acétique-acétate de sodium, maléate acide de sodium-soude.

C. — *Autres conditions.*

Des essais préliminaires nous ont montré très tôt que les résultats étaient dans l'ensemble améliorés au point de vue morphologique si l'incubation est pratiquée non pas à 37° C, mais à la température du laboratoire (18-20° C). L'épaisseur des coupes est également très importante. Si l'on fait incuber des pièces épaisses, on ne peut espérer de résultats sans diffusion que dans les zones tout à fait superficielles, qui semblent seules bien accessibles aux réactifs. Pour les coupes, une épaisseur de 10 microns s'il s'agit de coupes collées sur lames, de 20 microns dans le cas de coupes accessibles par les deux faces, semblent réaliser les conditions les plus favorables.

Après l'examen que nous venons de faire d'un certain nombre de facteurs susceptibles d'intervenir de façon importante dans la qualité des images, c'est-à-dire au point de vue particulier de l'histologiste, nous envisagerons maintenant la critique de la méthode et des résultats obtenus sur un plan plus général.

D. — *Sensibilité de la méthode.*

La méthode connaît certains échecs surprenants, qui jettent une suspicion légitime sur tous les résultats négatifs. C'est ainsi qu'elle ne donne aucune coloration des hématies, dont on sait qu'ils fournissent une des préparations-tests des activités acétylcholinestérasiques. Comment expliquer une telle anomalie ? Il faut d'abord remarquer qu'il n'y a aucune correspondance stricte entre les résultats de la biochimie et ceux de l'histochimie. En effet, le dosage biochimique donne une valeur moyenne de l'activité dans l'ensemble d'un tissu, alors que l'histochimie se propose de montrer en quels endroits précis du tissu, parfois très limités, réside l'activité. C'est dire que deux broyats, donnant biochimiquement les mêmes valeurs d'activité cholinestérasique, peuvent correspondre à des images histochimiques d'un type totalement différent selon que l'activité sera répartie de façon homogène dans le tissu (cas de l'hématie), ou au contraire sera limitée à des territoires très restreints, sièges d'une concentration enzymatique parfois énorme (cas de la plaque motrice dans le muscle strié). On

peut s'expliquer ainsi que, quoique donnant des chiffres moyens supérieurs à ceux du muscle, on ne peut visualiser l'activité également répartie entre les hématies, parce que la concentration de l'enzyme y est médiocre, alors qu'elle est considérable au niveau des plaques motrices, mais qu'elle se dilue dans le broyat pour donner des valeurs moyennes faibles pour l'ensemble du muscle (Couteaux et Nachmansohn, 1942). D'autres causes d'échec peuvent être également invoquées, comme la mauvaise pénétration de certains réactifs, à redouter spécialement dans le cas du tissu frais où les couches lipoprotéiques intactes opposent un sérieux obstacle à la diffusion de certains réactifs. De même, la diffusion des produits d'hydrolyse peut être à l'origine de localisations fallacieuses ou même de l'absence de coloration.

De façon générale, la méthode doit être considérée comme peu sensible, car on ne se place jamais dans des conditions proches de l'optimum de fonctionnement de l'enzyme, puisque la plupart des modifications apportant une amélioration des résultats morphologiques entraînent également un ralentissement de l'activité enzymatique (fixation, pH, température).

E. — ***Spécificité.***

La spécificité des activités estérasiques mises en évidence par une méthode histochimique peut être établie à priori de deux façons :

La première, la plus simple, consisterait à fournir à l'enzyme un substrat qu'il a seul la possibilité de cliver. En pratique, cette condition est très difficile à réaliser. Ainsi l'acétylthiocholine est clivée à la fois par les AChE et les ChE et même certaines estérases (thioestérases). Parmi les substances susceptibles d'être substituées à l'acétylthiocholine, seule la butyrylthiocholine s'est révélée intéressante, parce qu'elle est clivée uniquement par les ChE, au moins pour des temps d'incubation n'excédant pas quelques heures. Mais on n'a pas trouvé jusqu'ici de substrat spécifique des AChE utilisable en histochimie.

C'est pourquoi l'emploi des inhibiteurs sélectifs s'est imposé comme la méthode de choix pour l'étude de la spécificité, concurremment avec l'utilisation de la butyrylthiocholine comme substrat. Le nombre des inhibiteurs sélectifs dont on dispose est déjà important et s'accroît sans cesse. Parmi ces inhibiteurs, un petit nombre seulement ont une action irréversible dans les conditions habituelles d'emploi.

L'ésérine, inhibiteur réversible, utilisée à 10^{-5} M, sert seulement à distinguer les cholinestérases des autres estérases, ésérinorésistantes. Parmi les inhibiteurs qui permettent de distinguer les AChE, une place à part doit être faite au D. F. P. (di-isopropylfluorophosphate), inhibiteur irréversible dont Koelle (1950) a étudié l'action sur les broyats de divers tissus; il a montré en particulier que l'on peut inhiber la presque totalité des ChE dans les broyats de cerveau et de foie de Chat pour des concentrations de D. F. P. bien choisies, pour lesquelles les AChE ne sont que peu inhibées. C'est ainsi qu'il fut amené à pré-

coniser l'emploi du DFP à 10^{-6} M pendant 30 minutes à 37° C et pH = 6,4 pour la mise en évidence des seules activités AChE, les ChE étant presque totalement inhibées, dans ces conditions, pour des temps d'incubation n'excédant pas quelques heures.

Après les modifications introduites en 1951, relatives à la nature du tampon, la valeur du pH (6 au lieu de 6,4) et la précipitation de l'enzyme par adjonction au milieu de quantités importantes de sulfate de sodium, Koelle a trouvé que la concentration de 10^{-7} M suffit à obtenir le même effet. L'inhibition sélective des AChE après fixation pose un problème assez délicat, car l'inactivation des AChE et ChE ne se fait pas dans la même proportion, les ChE étant moins sensibles à l'action du formol que les AChE (Taxi, 1952). Lorsque, par exemple, il y a des quantités importantes de ChE voisinant avec des quantités faibles de AChE, on peut redouter que, celles-ci étant beaucoup plus sensibles à l'action du formol, on arrive pour certaines concentrations de D. F. P. à des résultats paradoxaux. C'est pour éviter ce genre d'écueil qu'il faut toujours mener les études relatives à la spécificité parallèlement sur tissu frais et sur tissu fixé, avec le contrôle de dosages biochimiques chaque fois que c'est possible.

Le défaut principal du D. F. P. est d'être d'un maniement difficile et dangereux. C'est pourquoi diverses tentatives ont été faites pour le remplacer par d'autres produits également susceptibles de donner, pour certaines concentrations, une inactivation presque totale des ChE, alors que les AChE sont très peu touchées. Il résulte de l'étude de Holmstedt (1957 *a*) que le Mipafox (NN′-di-isopropylphosphorodiamide fluorure), expérimenté sur des préparations-tests et des broyats de cerveau de Chat, remplit ces conditions pour la concentration de $4 . 10^{-6}$ M, pour laquelle il y a inhibition totale des ChE, alors que les AChE sont à peine affectées. C'est à des conclusions un peu différentes qu'étaient parvenus Pepler et Pearse (1957), sur la base d'une appréciation purement histochimique des résultats sur le cerveau de Rat. D'après eux, le pouvoir d'inhibiteur sélectif de l'iso-OMPA (tétra-isopropylpyrophosphoramide) était meilleur que celui du Mipafox. Mais, outre que l'origine du produit utilisé peut avoir quelque influence, les études histochimiques ne présentent pas la rigueur des études biochimiques par suite des causes d'erreur dont il a été question plus haut. En ce qui nous concerne, nous avons obtenu de bons résultats avec le Mipafox comme avec l'iso-Ompa employés dans les conditions définies par les auteurs ci-dessus nommés.

De toute façon, l'emploi d'inhibiteurs, avec le séjour des coupes préalablement à l'incubation dans la solution inhibitrice pendant 30 minutes à 37° C, a une action nuisible à la qualité des images histologiques. On peut tenter de réduire cet inconvénient en se plaçant dans des conditions moins défavorables; c'est ainsi que l'action du Mipafox à température ordinaire prolongée 45 minutes donne une inhibition à peu près semblable à celle de 30 minutes à 37° C, mais des images histologiques de qualité nettement meilleure.

2° *Conclusions pratiques.*

De l'examen systématique des principaux facteurs agissant sur la qualité de la localisation histochimique des activités cholinestérasiques, il résulte que les conditions optima doivent être déterminées empiriquement pour chaque matériel. Il est bien entendu que les contrôles sur le frais restent indispensables, particulièrement pour ce qui est des études sur la spécificité. Dans la recherche des images les plus satisfaisantes au point de vue histologique dans les ganglions du système nerveux autonome, nous avons été amené à nous placer dans les conditions suivantes.

A. — Fixation.

Elle est pratiquée par du formol neutre à 10 %, à température du laboratoire. Le temps de fixation, toujours court, est fonction de la taille de la pièce, de sa nature et de l'espèce animale dont elle provient. Nous utilisons pour divers matériels les temps suivants :

Ganglion cervical supérieur du Rat	1 h 1/2
Ganglion cervical supérieur du Chat	2 h 1/2
Ganglion stellaire du Chat	2 h 1/2
Ganglions thoraciques et abdominaux du Chat	1 h 1/2
Ganglion cœliaque du Chat	3 h
Ganglion mésentérique du Chat	2 h
Ganglion ciliaire du Chat	1 h 1/2
Intestin de Chat	4 h
Intestin de Souris	2 h 1/2
Ganglion ciliaire de Poussin (jusqu'à 1 mois)	1 h
Ganglion ciliaire d'embryon de Poulet (de 12 jours à la naissance)	de 20 minutes à 1 heure.
Ganglions de Grenouille	15 à 30 minutes.

Au sortir du fixateur, les pièces sont soigneusement rincées dans l'eau distillée, puis coupées à congélation. Il résulte d'une observation de Koenig (1964) que la prolongation du rinçage préliminaire sur blocs pendant un temps égal à celui de la fixation apporte souvent une nette amélioration de la qualité des images.

B. — Incubation.

La composition du milieu est celle préconisée par Koelle (1951). Toutefois, la pratique de la fixation permet de ne pas mettre de sulfate de sodium dans le milieu. Comme tampon, nous utilisons le plus souvent l'acide acétique-acétate de sodium, ce qui nécessite une correction du pH de la solution d'incubation avant l'emploi, après adjonction de la solution très acide contenant le substrat, car le pouvoir tampon est faible pour ce pH, mais néanmoins suffisant pour main-

tenir le pH constant durant toute la durée d'une incubation, même prolongée, comme nous avons eu souvent l'occasion de le vérifier.

Les inhibiteurs employés ont été surtout le D. F. P. (10^{-6} M à $5 . 10^{-7}$ M sur le frais — 10^{-7} M après fixation) et le Mipafox ($4 . 10^{-6}$ M) contrôlés par emploi de la butyrylthiocholine comme substrat. L'inhibition est toujours faite pendant 30 minutes à 37° C (quelquefois 45 minutes à température ordinaire avec le Mipafox).

En principe, la durée d'incubation n'excède pas 1 h 1/2 à température ordinaire, sauf pour les matériels présentant une très faible activité. Pour les incubations courtes (1 heure et moins), nous faisons d'abord une préincubation dans un milieu de même composition que le milieu d'incubation, moins le substrat, pendant 10 minutes. Cette opération a pour but de faciliter la pénétration dans les pièces des produits nécessaires à la formation du précipité lors du clivage du substrat, qui est très diffusible au sein du tissu.

C. — Traitements ultimes.

Les pièces, après incubation, sont brièvement rincées, puis portées dans du sulfure d'ammonium à 1 % pour la visualisation, qui est quasi instantanée. Ensuite, elles sont refixées par le formol 10 % pour une durée variable avant d'être déshydratées et montées au baume ou dans un milieu synthétique. On peut conserver les coupes longuement dans le formol, en général sans dommage pourvu qu'il soit en large excès et que les coupes aient été bien rincées après le passage dans le sulfure d'ammonium.

II. — AUTRES MÉTHODES HISTOCHIMIQUES

En dehors de la méthode de Koelle, il existe d'autres méthodes de détection des cholinestérases qui présentent en commun d'utiliser des substrats beaucoup moins spécifiques que les dérivés de la thiocholine. Ce sont des méthodes pouvant être employées pour la mise en évidence de nombreuses estérases, et seul l'usage d'inhibiteurs sélectifs peut permettre d'en tirer parti pour l'étude des cholinestérases.

Pour nous, l'intérêt essentiel de ces méthodes est qu'elles permettent de recouper les résultats de la méthode de Koelle. Parmi les plus élaborées, on peut citer la méthode de Holt (1956), utilisant comme substrat des dérivés de l'indoxyl-acétate (5-bromoindoxylacétate, 4-chloro-6-bromoindoxylacétate), corps qu'il n'est malheureusement pas toujours facile de se procurer (1), ainsi que celle de Lehrer et Ornstein (1959) avec laquelle ces auteurs ont pu obtenir des locali-

(1) Nous devons à l'amabilité des laboratoires CIBA d'avoir pu disposer d'une certaine quantité de 5-bromoindoxylacétate.

sations à l'échelle des ultrastructures. Dans cette dernière méthode, le substrat est l'acétate d'α-naphtol; l'α-naphtol libéré par clivage se combine avec une copule diazoïque incolore pour donner un colorant rouge violacé peu soluble. La méthode pratiquée au voisinage de la neutralité est beaucoup plus sensible que celle de KOELLE, mais les localisations sont dans l'ensemble beaucoup moins précises d'après notre expérience. Elle entraîne, en particulier, souvent une coloration des basales par diffusion.

D. — TECHNIQUE POUR LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Comme toute technique qui n'a que quelques années d'existence, la technique de préparation des pièces pour la microscopie électronique est l'objet d'améliorations fréquentes. C'est pourquoi un travail comme le nôtre, qui s'est étalé sur plusieurs années, utilise une iconographie obtenue dans des conditions malheureusement inégales. C'est, évidemment, surtout notre façon actuelle de travailler que nous décrirons ici.

I. — TECHNIQUE DE BASE

Notre fixateur habituel est le tétroxyde d'osmium en solution tamponnée, selon PALADE (1952), à pH = 7,4-7,6 par du véronal acétate de sodium. La concentration la plus favorable est 1 % ou 2 %, selon qu'il s'agit de pièces offrant des possibilités plus ou moins grandes de pénétration au fixateur. Nos fixations sont généralement faites à température du laboratoire. Un point important d'après notre expérience, et d'ailleurs déjà mentionné par PALAY et PALADE (1955), est la nécessité d'éviter autant que possible, pour le tissu nerveux, les artefacts d'origine mécanique que produit souvent le prélèvement de la pièce. C'est pourquoi nous nous efforçons toujours d'opérer la première fixation *in situ* avec le minimum d'intervention. Pour les ganglions des petits animaux, après dissection, on recouvre la pièce de fixateur pendant environ 10 minutes. Le ganglion entier, ou au moins sa surface, est alors fixé dans les meilleures conditions, la circulation étant interrompue à peu près au moment même où le fixateur atteint une région donnée; ainsi les échanges normaux sont assurés jusqu'à l'ultime instant. Ensuite l'organe est rapidement prélevé, puis découpé en cubes de 0,5 mm de côté avec une lame de rasoir très mince. Seules les parties fixées *in situ*, c'est-à-dire déjà colorées en brun lors du découpage, sont conservées. Les pièces sont portées dans du fixateur à 2 % pour 20 ou 30 minutes, puis dans du fixateur à 1 % pour ter-

miner, de façon que la durée totale de la fixation soit d'environ une heure. Dans le cas de l'intestin des petits animaux, nous isolons un secteur tubulaire par deux ligatures; puis nous le gonflons avec du fixateur à 2 %, de façon à maintenir les fibres en extension modérée. Nous prélevons alors l'anse isolée et nous la portons immédiatement dans le fixateur. Dix à quinze minutes après, on découpe le fragment en plusieurs morceaux, dont la fixation est prolongée dans le fixateur à 2 % pendant 30-45 minutes; on les porte ensuite dans le fixateur à 1 %, de façon à réaliser un temps total de 1 heure à 1 h 30 suivant l'épaisseur de l'organe. Après fixation, les pièces sont sommairement rincées dans l'eau distillée, puis déshydratées par la série d'alcools suivants : 25, 50, 75, 95, 100, 100 (10 minutes dans chaque bain, 20 minutes dans le dernier).

Certains blocs sont colorés, pendant la déshydratation, par adjonction à l'alcool (à partir de l'alcool 50 ou 70) soit d'acide phosphotungstique (5 %), soit d'acétate d'uranyle (1 à 2 %). Dans ce cas, on termine la série par un bain d'alcool absolu additionné de colorant de 30 minutes, suivi par deux bains d'alcool absolu pur pour éliminer l'eau de cristallisation des sels métalliques.

Le milieu d'incubation a d'abord été le métacrylate de n-butyle, additionné ou non de 10 à 20 % de métacrylate de méthyle. Mais les artefacts entraînés tant dans le cytoplasme des neurones que dans les fibres nous ont conduit à remplacer complètement ce milieu par l'araldite, selon Glauert et Glauert (1958). Cela ne va pas sans quelques inconvénients (lenteur de l'inclusion, nécessité de pièces de très petite taille, coupes parfois difficiles à faire sans vibrations), mais ces inconvénients sont faibles en comparaison de l'amélioration obtenue dans l'état des structures et de la régularité des résultats. Une amélioration très comparable a été obtenue par usage de l'épon 812 selon Luft (1961). Les coupes effectuées avec le microtome Porter-Blum à commande manuelle, équipé de rasoirs de verre, sont recueillies directement sur des grilles revêtues ou non d'un film-support de collodion renforcé par une couche de carbone. Les coupes ont été observées soit sans autre traitement (notamment lorsqu'elles ont été colorées sur blocs), soit après coloration sur grille, laquelle peut se faire dans tous les cas. Nous utilisons en général une coloration par les sels de plomb, selon Karnovsky (1961) ou selon Reynolds (1963), quelquefois par l'acétate d'uranyle à saturation dans l'eau, d'après Watson (1958), ou par l'acide phosphotungstique à demi-saturation dans l'alcool absolu ou encore par le permanganate de potassium à 1 % dans l'eau. On peut également combiner de diverses façons ces méthodes de coloration, en particulier l'acétate d'uranyle et les sels de plomb peuvent, utilisés dans cet ordre, additionner leurs effets (Van der Loos, 1963). Les observations ont été faites sur des microscopes R. C. A. type EMU 3B et 3D, Hitachi HU-11A, quelquefois sur O. P. L. MEU 11, tous appareils du Laboratoire de Microscopie électronique appliquée à la biologie du C. N. R. S., Paris.

II. — AUTRES FIXATIONS

Dans des buts particuliers ont été employées les deux fixations suivantes :

Permanganate de potassium. — La fixation est opérée par une solution de permanganate de potassium tamponnée par du véronal-acétate de sodium à 0,1 M à pH = 7,4 selon Luft (1956), à la concentration de 1 à 2 %, refroidie à 0-4° C. Après le prélèvement, les pièces sont immédiatement taillées et portées dans le fixateur refroidi pour une durée de 1 à 2 heures. La suite comme avec le tétroxyde d'osmium. On emploie comme coloration complémentaire sur blocs ou sur coupes l'acétate d'uranium à saturation dans l'eau.

Glutaraldéhyde. — A la suite de l'étude de Sabattini, Bensch et Barrnett (1962, 1963), l'utilisation du glutaraldéhyde s'est révélée précieuse par suite de ses qualités fixatrices des protéines associées à un pouvoir de pénétration nettement supérieur à celui du tétroxyde d'osmium, sans parler des possibilités qu'elle présente pour l'histochimie. Nous l'employons à des concentrations de 2,5 à 5 %. Après neutralisation du produit commercial (solution à 25 %) par quelques gouttes de carbonate de potassium à 5 % en présence de rouge neutre, on obtient la concentration désirée par dilution soit dans du tampon véronal-acétate de sodium, soit dans du tampon au cacodylate de sodium 0,1 M (Miller, 1962). La pratique de la méthode de fixation reste la même qu'avec le tétroxyde d'osmium. Après le séjour dans le glutaraldéhyde, qui peut durer de quelques minutes à plusieurs heures, on peut soit déshydrater et inclure la pièce directement, soit post-fixer par le tétroxyde d'osmium, par exemple une heure, pour améliorer le contraste. Après quoi on reprend la série des opérations selon la technique de routine.

CHAPITRE II

LES NEURONES ET LES SYNAPSES GANGLIONNAIRES

I. — HISTORIQUE

On sait que, selon la conception de Langley (1903, 1922) (fig. 1), les voies effectrices du système nerveux autonome comportent deux neurones : un neurone central, dont l'axone, ou fibre préganglionnaire, se termine au niveau de la synapse ganglionnaire, à la surface d'un

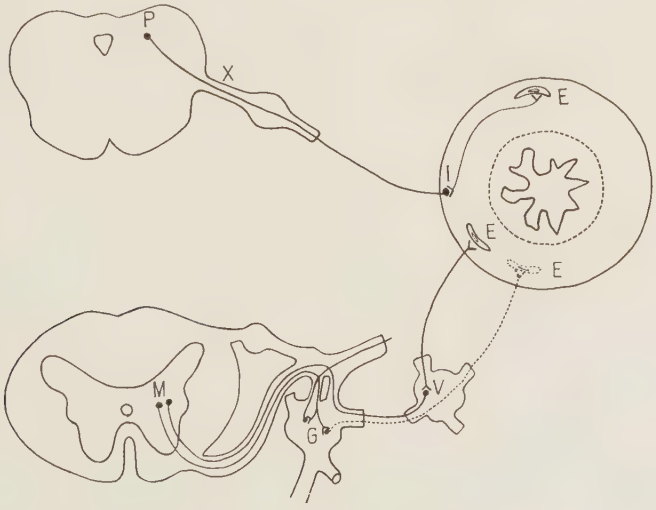


Fig. 1. — Schéma de la situation des neurones commandant l'activité motrice des muscles lisses viscéraux.

P, neurone bulbaire; *M*, neurone médullaire; *G*, neurone des ganglions paravertébraux; *V*, neurone des ganglions viscéraux; *I*, neurone intramural; *E*, effecteur (muscle lisse); *X*, nerf vague.

deuxième neurone, ganglionnaire ou efférent (1), dont l'axone ou fibre postganglionnaire transmet l'excitation à l'effecteur. La position du neurone postganglionnaire est variable : il peut être situé soit dans un ganglion anatomiquement bien différencié (ganglion ciliaire, ganglions de la chaîne sympathique dorsale, ganglions cœliaque, mésentérique, etc.), soit au sein même de l'effecteur (neurones intramuraux groupés en petites colonies aux nœuds de vastes plexus, comme dans le tube digestif). Dans cet exposé, nous n'envisagerons pas séparément les faits relatifs aux différentes parties du système nerveux autonome que l'on a coutume de distinguer depuis Langley (sympathique, parasympathique et entérique), ces deux derniers étant d'ailleurs souvent considérés comme un seul ensemble depuis l'assimilation proposée par Gaskell (1916), sur la base d'arguments ontogénétiques. En effet, cette distinction repose sur des critères physiologiques et pharmacologiques et n'a pu être, jusqu'à un passé très récent, rattachée à des différences morphologiques significatives. Les différences ne porteraient d'ailleurs, en principe, que sur les neurones et fibres postganglionnaires, puisque les synapses ganglionnaires sont toutes considérées comme cholinergiques, ce qui autorise, semble-t-il, à tirer argument d'observations faites sur la synapse ganglionnaire dans une partie quelconque du système nerveux autonome pour étendre les conclusions à l'ensemble.

Les recherches sur ce sujet ont déjà une longue histoire, que nous exposerons tout d'abord.

A. — AVANT LES MÉTHODES DE COLORATION ÉLECTIVE

Les observations concernant les synapses interneuronales du système nerveux autonome ont commencé bien avant que le terme de synapse soit introduit. Il semble bien, en effet, que les premières données qui aient quelque rapport avec notre sujet aient été obtenues par Beale (1863) sur les neurones des ganglions sympathiques de Grenouille; ses images de cellules fixées au tétroxyde d'osmium sont remarquables pour l'époque. Beale vit, en particulier, le dispositif le plus caractéristique de ces ganglions, à savoir la fibre spiralée qui s'enroule autour du prolongement cellulaire unique de chaque neurone ganglionnaire. Il l'interpréta malheureusement comme un second prolongement de la cellule et prit l'appareil péricellulaire, par lequel elle se termine, pour un réseau intracellulaire superficiel qui lui donnerait

(1) Le neurone ganglionnaire est souvent appelé lui-même postganglionnaire par unification de la terminologie avec la fibre « postganglionnaire » à laquelle il donne naissance.

naissance. Bientôt Arnold (1865, 1867) confirma cette description et crut même pouvoir la compléter, mais ses illustrations de cellules fixées à l'acide acétique montrent des artefacts si grossiers qu'ils retirent tout intérêt à ses interprétations. De même, les travaux de Courvoisier (1866, 1868) n'ont rien ajouté à la description de Beale. Même Ranvier (1880, 1889) continue à considérer les deux fibres comme ayant leur origine dans le neurone ganglionnaire.

Ce maigre bilan tient évidemment à l'insuffisance des moyens dont on disposait pour l'étude de détails cytologiques de petite dimension.

B. — AVÈNEMENT DES MÉTHODES ÉLECTIVES : PREMIÈRES CONTROVERSES

C'est à Ehrlich (1886 *a, b*), employant sur ce matériel la méthode de coloration élective par le bleu de méthylène qu'il venait de découvrir, que revint le mérite d'avoir compris que la fibre spiralée n'appartient pas au neurone ganglionnaire, mais représente, avec l'appareil péricellulaire qui en est l'ultime ramification, la partie terminale d'un axone issu d'une autre cellule. Ce point de vue fut aussi celui de Retzius (1889) qui souligna la position intracapsulaire des rameaux de l'appareil péricellulaire et admit, sans toutefois apporter de preuves, que les fibres spirales ont leur origine dans la moelle épinière.

Cependant, l'unanimité ne se fit pas immédiatement autour de cette opinion. Arnstein (1887), puis Smirnow (1890), tout en donnant de remarquables images de l'appareil péricellulaire coloré par le bleu de méthylène, continuèrent à défendre l'idée que la fibre spiralée unit les neurones entre eux et avec les effecteurs. Par la suite Smirnow (1900) devait adopter les conclusions d'Ehrlich.

C'est vers cette époque que paraît le premier travail faisant état de l'existence d'un appareil terminal autour des neurones ganglionnaires du Lapin (Aronson, 1886), que nous n'avons malheureusement pas pu consulter. Il fut bientôt suivi des premières observations de Cajal (1891 *a, b, c*), faites à l'aide de la méthode de Golgi sur les ganglions sympathiques du Poulet et de divers Mammifères, qui conclut à l'existence d'appareils péricellulaires représentant les terminaisons des fibres cérébrospinales. Van Gehuchten (1892) insiste sur le fait que les appareils péricellulaires sont non seulement d'origine dendritique, comme Cajal (1891 *a*) l'avait tout d'abord pensé, mais dépendent aussi de fibres commissurales ou médullaires. Lenhossek (1894), Michel (1894) sur le ganglion oculaire, Juschtschenko (1897) défendent à peu près la même opinion.

Avec Sala (1892) apparaît l'application aux ganglions de la conception de la *rete nervosa diffusa* de Golgi, dont les appareils terminaux

autour des cellules ganglionnaires ne représenteraient qu'une partie différenciée. Pour Dogiel (1895 *a*, *b*, 1899), les neurones sont anastomosés par leurs dentrites et le ganglion est pourvu d'un double système de fibres nerveuses : certaines donnent des appareils péricellulaires (péri- ou endocapsulaires), qui existent autour de presque tous les neurones, les autres formant un vaste plexus intercellulaire qui représente une terminaison pour l'ensemble du ganglion, mais sans rapport particulier avec chaque neurone considéré individuellement. Ce point de vue devait être également adopté par Nemiloff (1902) et Michailow (1908, 1911). Quant à Koslowsky (1902), il considère les appareils péricellulaires comme sensitifs.

Cependant, fidèles au neuronisme, Huber (1900, 1913 *a*, *b*), de Witt (1900), puis Carpenter (1912) et Kuntz (1913, 1922) décrivent des appareils péricellulaires autour des neurones du SNA dans les divers groupes de Vertébrés. Il s'agissait d'une sorte de cage péricellulaire formée par un réseau de fibres fines et variqueuses, dans les mailles duquel un rameau se termine librement de temps à autre; sur ce dernier point cependant, l'iconographie de ces travaux n'est pas très convaincante. Cajal (1905, 1911) décrit chez l'Homme des appareils péricellulaires très compliqués, formés à partir de plusieurs fibres afférentes, comportant notamment de longues spirales péridendritiques. Enfin, Lenhossek (1910, 1911) met en évidence les terminaisons géantes, en forme de calice, des fibres préganglionnaires dans les ganglions ciliaires des Reptiles et des Oiseaux.

Ainsi, dès les premiers travaux les auteurs se sont partagés entre les deux grands courants qui s'opposaient à propos de la structure du système nerveux, neuronistes avec Cajal, Van Gehucten, Huber, von Lenhossek, tandis que Sala, Dogiel, Michailow admettent l'existence de réseaux plus ou moins étendus dans les ganglions.

C. — LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF AU CENTRE DES CONTROVERSES ENTRE NEURONISTES ET RÉTICULARISTES

Dans toute la période que nous venons d'évoquer, les travaux sur le système nerveux autonome n'avaient pas joué un rôle particulier dans la grande controverse entre neuronistes et réticularistes, qui avait atteint une grande intensité dans les années 1900.

Il devait en aller tout autrement à partir des environs de 1925, la structure du système nerveux autonome étant passée au centre du débat.

I. — THÉORIES RÉTICULARISTES

On peut situer plus précisément le début de cette période nouvelle à la parution du mémoire de Stöhr (1927) où est niée l'individualité des appareils péricellulaires, qui ne seraient que des fragments arbitrairement isolés d'un vaste syncytium occupant l'ensemble des espaces intersomatiques (1) du ganglion. Au cours des trente années qui suivirent, Stöhr accumula les descriptions détaillées de l'innervation de divers matériels, surtout sur l'Homme (1930, 1932, 1934, 1937, 1939, 1941, 1948, 1950, 1957), et maintint le point de vue selon lequel le réseau neurofibrillaire forme un ensemble continu tout le long des voies et centres nerveux. Il n'y a pas pour lui de cellules nerveuses anatomiquement individualisées, mais seulement des centres trophiques du réseau neurofibrillaire, représentés chacun par un noyau entouré d'un peu de cytoplasme. En ce qui concerne plus particulièrement la question des synapses, l'exposé le plus récent de ses vues, dans son traité de 1957, présente la notion de synapse comme purement physiologique, sans équivalent morphologique identifiable. Les neurofibrilles sont décrites comme passant en continuité à travers le cytoplasme des *Nebenzellen* (névroglie) au cytoplasme des « neurones ganglionnaires », par l'intermédiaire d'un réseau de fibrilles très fines, le *Terminalreticulum*. Le point de vue de Stöhr fut également défendu par Reiser (1943, 1959), Szantroch (1935), Greving (1951, 1952), Sato (1955).

C'est une position proche, mais peut-être plus en rapport avec celle d'Apathy (1897), qu'a défendue Tiegs (1926), sur la continuité fibrillaire entre les terminaisons axonales et les dendrites ou les péricaryons. D'autres auteurs ont adopté l'essentiel des idées de Stöhr, sans toutefois le suivre sur tous les points. Ainsi Ottaviani (1937, 1940) pense que les cellules ganglionnaires s'anastomosent par leurs dendrites courts et sont unies au *reticulum espansionale* (alias *endoplasmatische Reticulum*), nouvelle appellation, semble-t-il, de la *rete nervosa diffusa* de Golgi, dans lequel viennent se fondre les fibres préganglionnaires. Palumbi (1939, 1940 *a*, *b*) admet aussi l'existence d'un vaste réseau intraganglionnaire dans les ganglions sympathiques, alors qu'il y aurait dans le ganglion ciliaire des appareils péricellulaires individuels. Quant à Stefanelli (1938 *a*, *b*, 1940), il donne, à l'aide de sa méthode au chlorure d'or, des images assez semblables à celles de Stöhr, tout en restant réservé sur la question des anastomoses cellulaires.

Une place particulière doit être faite à la conception également réticulariste de Boeke, qui diffère de la précédente par d'importantes nuances, au moins dans la formulation. A la vérité, Boeke n'a pas

(1) C'est-à-dire situés entre les somas des neurones.

étudié par lui-même les synapses interneuronales dans le système nerveux autonome des Vertébrés; sa seule contribution personnelle est relative aux neurones du tube digestif de l'Amphioxus (1934, 1935, 1940), dont il a cru pouvoir étendre les conclusions à l'ensemble des synapses ganglionnaires des Vertébrés. A la différence de Stöhr, Boeke admet en principe la notion de synapse, considérant qu'elle se traduit morphologiquement non par une discontinuité, mais par la présence d'une substance particulière, qui se présente sous forme d'un fin réseau de filaments, le « réseau périterminal » *(Periterminal-netzwerk)*, qui unit la terminaison présynaptique au cytoplasme post-synaptique, en particulier dans le cas des neurones du système nerveux autonome.

Notons que les conclusions de Boeke, relatives à l'Amphioxus, ont été récemment combattues par Bone (1958, 1961) pour lequel l'assimilation des neurones de l'Amphioxus à ceux des plexus entériques des Vertébrés paraît très hasardeuse; il les croit plutôt de nature sensitive. Bone conteste, d'autre part, que l'on puisse se prononcer sur la signification des images de continuité entre les prolongements des cellules et des fibres nerveuses qui les environnent.

Du point de vue de Boeke dérive directement celui de Feyrter (1951). Mais le rôle du réseau périterminal est ici dévolu aux *interkalären Zellen* qui, dans le cas des ganglions, ne sont autres que les amphicytes (*Nebenzellen* de Stöhr); comme leur nom tend à le suggérer, elles seraient intercalées entre le réseau fibrillaire général et les neurones ganglionnaires.

II. — POINTS DE VUE NEURONISTES

En face des opinions réticularistes que nous venons de rappeler, diverses conceptions de la théorie du neurone ont été défendues.

Nombreux sont ceux qui ont adopté, sans le modifier sensiblement, le point de vue de Cajal, rappelé au début de cet historique. Ces auteurs ont décrit, dans les ganglions proprement dits et dans les amas de cellules des plexus intraviscéraux, des terminaisons en boutons ou en anneaux, parfois en buissons volumineux, appartenant en principe à la partie terminale des fibres préganglionnaires. Une remarquable iconographie peut être trouvée dans les travaux de de Castro (1923 *a*, *b*, 1926 *a*), parfaitement résumée dans son article du traité de Penfield (1932). On trouvera, illustrations à l'appui, des données analogues dans les travaux de Greving (1921, 1931), Carpenter (1924), Pines (1927), Hill (1927), Oshima (1929), Okamura (1930), Kolossov et Sabussov (1932), Dolgo-Sabouroff (1936), Langworthy et Murphy (1939), Gibson (1940), Kolossov (1954), Temesrekasi (1955), Abraham (1959), Vinogradova (1961, 1962 *a*, *b*), Knoche (1961 *b*), Minker et Koltai (1962), Babmindra (1963 *a*, *b*) pour les

ganglions de Mammifères, Serebrjakov (1930), Gunn (1951) chez la Grenouille, Kolossov et Iwanov (1930), Kirtisinghe (1940), Burnstock (1959) chez les Poissons, Milochin (1959, 1961, 1963) chez les Cyclostomes.

D'autres travaux devaient apporter le complément capital de résultats expérimentaux, démontrant par la dégénérescence limitée aux fibres préganglionnaires et aux appareils terminaux l'existence d'une discontinuité au niveau de la synapse ganglionnaire. Il faut d'abord citer l'ensemble des travaux dus à de Castro (1930, 1934, 1937, 1942) sur la dégénérescence des fibres préganglionnaires après section des connectifs et la régénération simple ou hétérogène dans le ganglion cervical supérieur du Chat, qui devait aboutir à la naissance d'une nouvelle conception de la synapse dont nous reparlerons plus loin. Dans l'œsophage de diverses espèces de Vertébrés, Lawrentjew (1929), Sokolova (1931), Kolossov, Sabussov et Ivanov (1932), Kolossov (1933, 1961, 1962) décrivent des appareils terminaux, parfois de grande dimension, dont Lawrentjew (1929) pense avoir démontré la nature préganglionnaire et vagale en obtenant leur dégénérescence après section des nerfs vagues. Dans le rectum, Iljina et Lawrentjew (1932) obtiennent la dégénérescence des appareils péricellulaires après section du parasympathique pelvien.

Chez la Grenouille, Fedorov et Matwejewa (1935) ont apporté la preuve expérimentale de l'origine médullaire des appareils péricellulaires des ganglions sympathiques, Fedorov (1935) complétant bientôt ce travail par des observations sur les modifications *in vivo* de ces appareils dans diverses conditions expérimentales. Des observations *in vivo* ont été récemment reprises par Freeman (1952), et surtout Majorow (1957, 1959, 1960 *a, b,* 1961, 1962, 1963), sur de très petits ganglions de la vessie de Grenouille, observables dans des conditions exceptionnellement favorables.

Les expériences d'innervation croisée de Baron (1934) le conduisent à partager le point de vue neuroniste; elles montrent, en outre, que la forme générale de la terminaison présynaptique est induite par la nature de l'effecteur. Schimert (alias Szentagothai, 1938), bien qu'admettant pour les neurones la possibilité d'être anastomosés par leurs dendrites, reconnaît l'existence d'appareils péricellulaires individuels.

Certains auteurs adoptèrent vis-à-vis des réticularistes une attitude plus polémique. Ainsi Nonidez (1937 *b,* 1944), Herzog et Gunther (1941), non seulement confirmèrent les descriptions neuronistes, mais proclamèrent que le *Terminalreticulum,* et, de façon générale tous les réseaux, résultent d'imprégnations imparfaitement électives dans lesquelles sont mises en évidence les fibres de réticuline toujours abondantes autour des capsules des neurones ganglionnaires.

Récemment, Kirsche (1954 *b,* 1955 *a, b, c,* 1958, 1960), Kirsche, Winkelmann et Kirsche (1959), ont proposé de distinguer dans les ganglions sympathiques humains deux grands types d'appareils synaptiques. Les terminaisons en boutons, anneaux ou massues, dont une

étude statistique a été faite, correspondent aux synapses à petit champ de transmission. Une partie de ces aspects représente peut-être des images de dégénérescence ou de remaniements, en accord avec le point de vue de Weber (1952 *b*). Ces anneaux ou boutons sont appliqués sur une zone neuroplasmique claire représentant le pôle postsynaptique, récemment revue par Babmindra (1963 *c*). L'autre type de terminaison, correspondant aux synapses à grand champ de transmission, est représenté par des appareils péricellulaires de grande taille. Ce type est généralement en proportion beaucoup plus faible dans les ganglions humains examinés par Kirsche.

Essayant de pousser plus loin l'analyse, Szentagothai (1957 *a*) décrit un plasma de contact différencié, dépourvu de structures fibrillaires, mais riche en grains analogues à des mitochondries, dont la quantité variant d'une synapse à l'autre suggère l'existence d'une activité cyclique.

Intervention de la névroglie.

Toujours dans la perspective neuroniste, une conception faisant jouer un rôle actif à la névroglie dans le phénomène de transmission a été formulée par de Castro (1942). Comme nous l'avons vu ci-dessus, de Castro a consacré un nombre important de travaux, souvent expérimentaux, à l'étude de la synapse ganglionnaire; après avoir défendu le point de vue neuroniste classique, l'idée s'est imposée à lui (1942, 1946, 1950 *a*, *b*, 1951) qu'une couche de cytoplasme glial était toujours intercalée entre la terminaison nerveuse et l'effecteur ganglionnaire. La zone active de la fibre préganglionnaire n'est pas limitée à un anneau ou bouton terminal, mais s'étend à toute la zone de contact de la ramification nerveuse avec la névroglie. Il pensait avoir trouvé un argument supplémentaire en faveur de cette conception dans l'existence de terminaisons préganglionnaires géantes dans l'œsophage, découvertes par Lawrentjew (1929) et retrouvées par Bullon Ramirez (1945). Il est certain que ce volumineux appareil fenestré ne paraît pas en contact étroit avec les neurones; mais, malgré l'opinion de Jabonero (1962 *a*), sa nature préganglionnaire ne semble pas définitivement établie, puisque Nonidez (1946) le considérait comme sensitif.

L'interposition de névroglie participant activement au processus de transmission de l'influx nerveux est également admise par Weber (1952 *b*), qui insiste surtout sur l'instabilité des plus fins rameaux des arborisations terminales, appelés par lui filaments ou appareils « métaterminaux », parce que situés au-delà de ce qui est mis en évidence comme terminaison des fibres avec les méthodes usuelles d'imprégnation argentique. Le cas des terminaisons dans les ganglions sympathiques a été traité plus particulièrement par ses élèves Barbey-Gampert (1947 *a*, *b*) et Danon (1951).

Pour Jabonero (1951 *a*, *b*, 1952 *a*, *b*, 1955 *a*, *b*), Jabonero et *al.* (1953), les fibres préganglionnaires se terminent dans les ganglions

par des structures variées (anneaux, boutons, massues, petits appareils réticulés, granules), au sujet desquels ils rejettent l'idée d'une variation cyclique (1955 *b*) qu'ils avaient tout d'abord admise (1952 *b*). Ces terminaisons ne se trouvent pas au contact de la cellule postganglionnaire innervée, mais à celui du cytoplasme glial, toute continuité étant donc exclue entre fibre préganglionnaire et neurone postganglionnaire. Ce point de vue rejoint donc pour l'essentiel celui de DE CASTRO. Par l'emploi de la méthode de Maillet, JABONERO, FABRA et *al.* (1961), JABONERO (1962 *b*, 1964) ont obtenu des images d'appareils terminaux rappelant beaucoup celles obtenues par le bleu de méthylène, dans lesquelles les terminaisons anatomiques des fibres sont bien difficiles à discerner. Le nombre des varicosités terminales est de beaucoup supérieur à celui des anneaux mis en évidence par les imprégnations argentiques.

Par des techniques argentiques, SCHARENBERG (1960) admet que les synapses peuvent se faire avec ou sans interposition de névroglie.

Conception de Hillarp.

C'est une troisième variante enfin du point de vue neuroniste que défend HILLARP (1946, 1949, 1959 *a*). Travaillant avec la méthode au bleu de méthylène, il n'observe point de terminaisons sur les cellules ganglionnaires, et en conclut que les aspects de terminaisons décrits par d'autres sont des artefacts dus à des imprégnations incomplètes. Dans ses préparations, on voit seulement entre les neurones un lacis de fibres, formant une sorte de cage ajourée autour de chaque neurone. Il pense que les fibres nerveuses ne se terminent pas par une extrémité libre, mais se referment sur elles-mêmes en boucle. Chaque cage représente la partie présynaptique de la synapse ganglionnaire. GODINA (1951) parvient à des conclusions analogues en étudiant des ganglions de Ruminants imprégnés à l'argent.

⁂

On peut donc résumer de la façon suivante les opinions qui furent défendues sur la base des préparations fournies par les méthodes électives de la microscopie optique :

1° Continuité de substance entre fibres préganglionnaires et neurones, soit par l'intermédiaire d'une substance « synaptique » particulière (*Periterminalnetzwerk* de BOEKE), soit directe, ne laissant aucune place à la notion de synapse sur le plan morphologique (STÖHR).

2° Discontinuité au niveau de la synapse :

— contact entre terminaisons (de forme variable) et neurone (CAJAL) ;

— contact « en passant » sans terminaisons individualisées (Hillarp) ;

— interposition constante entre les deux pôles de la synapse d'une couche de névroglie jouant un rôle actif dans la transmission (de Castro).

D. — TRAVAUX A L'ÉCHELLE DES ULTRASTRUCTURES

Les méthodes électives resteront irremplaçables pour définir la forme générale des cellules et des dispositifs terminaux (appareils péricellulaires, glomérules dendritiques, etc.). Mais dans l'étude des connexions à l'échelle cytologique, où l'on s'était enlisé dans des controverses apparemment sans issue, l'avènement du microscope électronique allait renouveler complètement les problèmes en permettant la mise en évidence des membranes limitantes à des grossissements où aucune fibre nerveuse ne peut échapper à l'observation.

Les premières observations intéressant les synapses dans le système nerveux autonome furent sans doute celles de de Robertis et Bennett (1954 *a*, 1955) sur les ganglions des Batraciens, qui concluaient à la discontinuité entre les cellules au niveau des zones synaptiques avec apposition des membranes et présence de « vésicules synaptiques » dans la terminaison présynaptique. Notons toutefois que l'iconographie n'a point paru totalement convaincante à certains, puisque Reiser (1959) a pu tirer argument de certaines illustrations de ce mémoire en faveur des thèses réticularistes.

C'est à cette époque également que furent définies les caractéristiques des zones synaptiques dans le système nerveux central, avec les travaux de Palade et Palay (1954), Palay (1956, 1958) et de Robertis (1955, 1958, 1959).

Les recherches sur les synapses ganglionnaires des Mammifères devaient se révéler plus laborieuses. Les premiers travaux de Causey et Hoffmann (1955, 1956), Barton (1957), Barton et Causey (1958), Causey et Barton (1958), Taxi (1957), ne purent apporter de documents vraiment probants sur les ganglions eux-mêmes. Des images plus convaincantes de l'unité de structure des synapses dans les systèmes cérébro-spinal et autonome furent obtenues sur le plexus d'Auerbach par Richardson (1957, 1958), Taxi (1958, 1959), Hager et Tafuri (1959 *b*).

Notre connaissance des synapses ganglionnaires a ensuite progressé par l'utilisation de matériels spécialement favorables, comme le ganglion ciliaire du Poulet (de Lorenzo, 1960), les ganglions sympathiques de la Grenouille (Taxi, 1961 *a*, *d*) et de la Tortue (Szentagothai, 1962).

Chez les Mammifères, Hamori et Szentagothai (1963) ont apporté de nouveaux documents et Elfvin (1963) a étudié, à l'aide de coupes

sériées, les synapses dans le ganglion cervical supérieur du Chat, et confirmé que la plupart sont axodendritiques. Tous ces travaux ont conclu à l'identité fondamentale de structure entre les synapses ganglionnaires et centrales, en particulier sur l'existence d'une discontinuité ou intervalle synaptique.

Il ressort de cet historique que les controverses, qui avaient pendant longtemps occupé les neurohistologistes, ont été tranchées rapidement par la microscopie électronique. Le centre d'intérêt des recherches sur la synapse ganglionnaire s'est déplacé vers une étude approfondie des zones synaptiques dans des conditions normales et expérimentales. En cherchant à établir les caractéristiques des synapses ganglionnaires sur des matériels variés, nous avons été amené à faire de nombreuses observations, d'une part sur l'ultrastructure des cellules ganglionnaires, d'autre part sur leur environnement. C'est par l'exposé de ces observations sur le neurone ganglionnaire lui-même et ses gaines que nous commencerons.

II. — COMPARAISON PRÉLIMINAIRE DE LA SITUATION DES NEURONES DANS LES GANGLIONS ET DANS LES PLEXUS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Ces remarques sont relatives aux importantes différences dans la façon dont les cellules névrogliques et le tissu conjonctif sont disposés par rapport aux neurones, suivant qu'il s'agit des ganglions anatomiquement différenciés ou des groupes de neurones situés aux nœuds des plexus intraviscéraux.

Dans tous les ganglions que nous avons observés (cervical supérieur, stellaire, ciliaire, cœliaque, etc.), dans quelque espèce que ce soit, chaque neurone, entouré de sa capsule gliale, est logé dans une sorte de cage individuelle (rarement une pour deux neurones) formée d'un treillissage dense de fibres de réticuline, que l'on peut mettre en évidence par diverses méthodes, en particulier par la méthode de Laidlaw (fig. 2 *B*).

Les cellules de la capsule gliale ont été décrites par del Rio Hortega et Prado (1942), puis revues par de Castro (1946, 1950 *a*), Herzog (1954 *a*), qui ont donné une excellente illustration des diverses formes de cellules gliales des ganglions sympathiques. Celles qui sont aplaties à la surface des neurones ont reçu des noms particuliers bien avant que leur forme fut connue en détail : *Amphicyten, Scheidenzellen, Mantelzellen, Nebenzellen, Randzellen* (voir à ce sujet Kohn,

1907); en français, c'est le terme d'amphicytes qui paraît le plus couramment employé. Les amphicytes forment la capsule gliale qui entoure le péricaryon, les dendrites endocapsulaires et certaines ramifications terminales des fibres préganglionnaires; elle est traversée

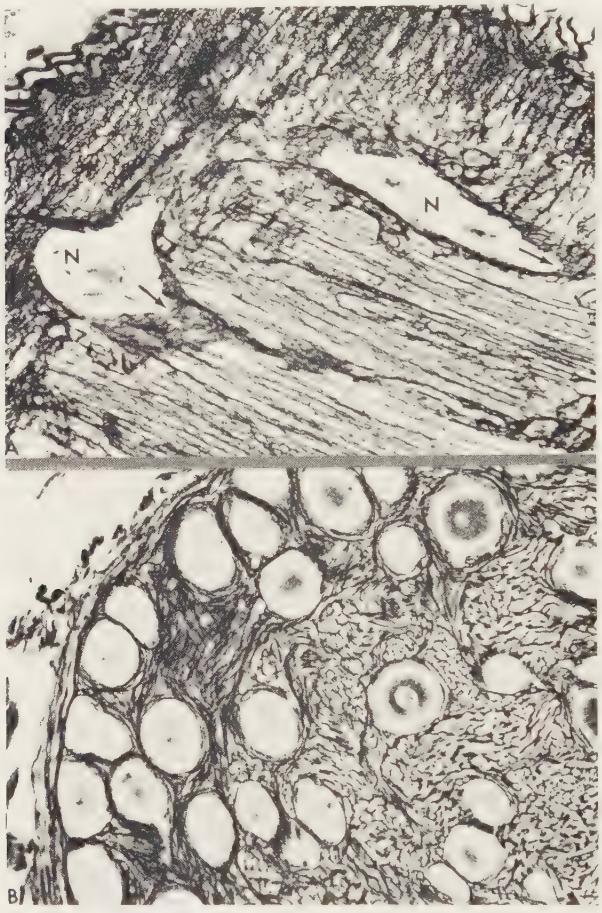


Fig. 2. — A. Coupe tangentielle de la musculeuse intestinale de Cobaye. Méthode de Laidlaw (× 200). Les deux groupes de neurones *(N)*, à peine colorés, sont entourés d'une gaine de réticuline en continuité avec le réseau conjonctif intramusculaire. Au niveau des flèches, la gaine est coupée tangentiellement. On voit qu'aucune cloison conjonctive ne pénètre à l'intérieur de chaque groupe de neurones.

B. Ganglion ciliaire de Chat. Méthode de Laidlaw. Rouge solide (× 200). Ici chaque cellule a sa propre capsule de réticuline, ainsi d'ailleurs que chaque fibre nerveuse.

par l'axone et des dendrites longs. A l'échelle ultrastructurale, on voit que le neurone est à peu près complètement isolé du milieu intérieur par un manteau de névroglie interrompu seulement au niveau des synapses et à la sortie des prolongements, le long desquels il se conti-

nue par la gaine de Schwann (Pl. I). Ce n'est que très rarement qu'il nous a été donné d'observer une petite partie de la surface d'un neurone dépourvue de gaine névroglique; encore peut-on se demander si, dans ces cas, il ne s'agit pas d'artefacts de rétraction. Ailleurs les

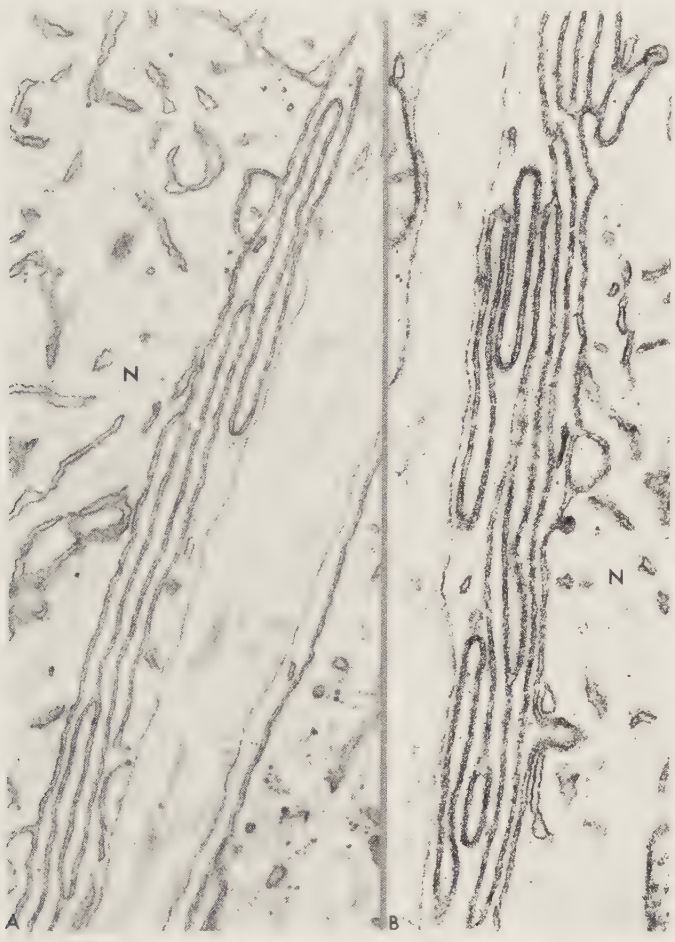


Fig. 3. — Disposition lamellaire de la névroglie
à la surface d'un neurone ganglionnaire de Grenouille; *N*, neurone.
Fixation au permanganate de potassium (× 32 300).

échanges ne peuvent se faire qu'à travers le cytoplasme de la névroglie ou en passant par le réseau des espaces intermembranaires, souvent longs et tortueux (fig. 3), d'une largeur moyenne de 250 Å environ, dans lequel Rosenbluth et Wissig (1964) viennent de montrer, en y retrouvant la ferritine injectée à l'animal, que la circulation de substances est possible. Ainsi le ganglion se présente comme formé par la juxtaposition d'un certain nombre d'unités construites

chacune autour d'un neurone (Pl. I), isolées les unes des autres par un réseau conjonctif attaché à la capsule périganglionnaire.

Contre toute attente, l'organisation des groupes de neurones situés aux nœuds des plexus intestinaux n'est pas du tout celle d'un ganglion de très petite taille, mais participe d'un tout autre type. Par exemple, au niveau du plexus d'Auerbach du Cobaye, on voit que les fibres de réticuline forment un feutrage serré autour des travées nerveuses, feutrage qui est rattaché au vaste réseau existant au sein des couches musculaires lisses; les travées nerveuses ne sont visibles qu'en négatif sur ce type de préparation. Le fait le plus remarquable est qu'aucune cloison conjonctive ne pénètre à l'intérieur des travées en quelque point que ce soit, et qu'en conséquence il n'y a pas de capsule conjonctive individuelle autour des neurones. Cela ressort de nos observations sur l'intestin de Souris et de Cobaye, tant sur les préparations obtenues par la méthode de Laidlaw (fig. 2 *A*) qu'à l'échelle ultrastructurale (Pl. II), et se trouve en plein accord avec l'iconographie des mémoires de Richardson (1958) sur l'intestin du Lapin, et de Hager et Tafuri (1959 *b*) sur celui du Cobaye.

En ce qui concerne la névroglie, de Castro (1946, 1950 *a*) a obtenu une coloration élective d'amphicytes de forme particulière, présentant un long prolongement, dans les groupes de neurones situés aux nœuds du plexus de l'estomac du Chat, avec une technique assez inattendue dans cet emploi : le bleu de méthylène postvital. Au cours des nombreuses colorations de ce type que nous avons faites sur le tube digestif du Cobaye, nous n'avons jamais observé de telles cellules névrogliques, pas plus d'ailleurs que dans les imprégnations argentiques de la névroglie, qui nous ont donné des images très différentes de celles de de Castro, sur lesquelles nous reviendrons.

Quant aux micrographies électroniques, elles montrent que les neurones ne sont pas les centres d'attraction autour desquels se dispose la névroglie, comme dans les ganglions, et que les surfaces de contact entre neurones et névroglie sont relativement peu importantes. La névroglie participe dans une mesure égale à l'engainement des faisceaux de fibres nerveuses, dont elle épouse les contours, et à celui des neurones (fig. 4).

Deux autres points concernant les relations des neurones avec le voisinage méritent également d'être soulignés :

— Une partie plus ou moins importante de la surface des péricaryons ou des grosses dendrites peut n'être recouverte d'aucune gaine névroglique; elle n'est séparée des espaces interstitiels que par une membrane basale sur laquelle viennent s'attacher des fibres de réticuline (Pl. II). Leur situation est en tout point comparable à celle de certains neurites situés en surface d'une fibre amyélinique composée.

— Une autre partie de la surface des péricaryons se trouve au contact de fibres nerveuses du plexus, sans qu'aucune particularité morphologique ne suggère que ces contacts aient une fonction déterminée, notamment qu'il puisse s'agir de synapses (fig. 4). Les rapports

entre fibres nerveuses et péricaryon sont strictement semblables à ceux qui existent entre fibres nerveuses contiguës dans les centres ou les grosses travées des plexus.

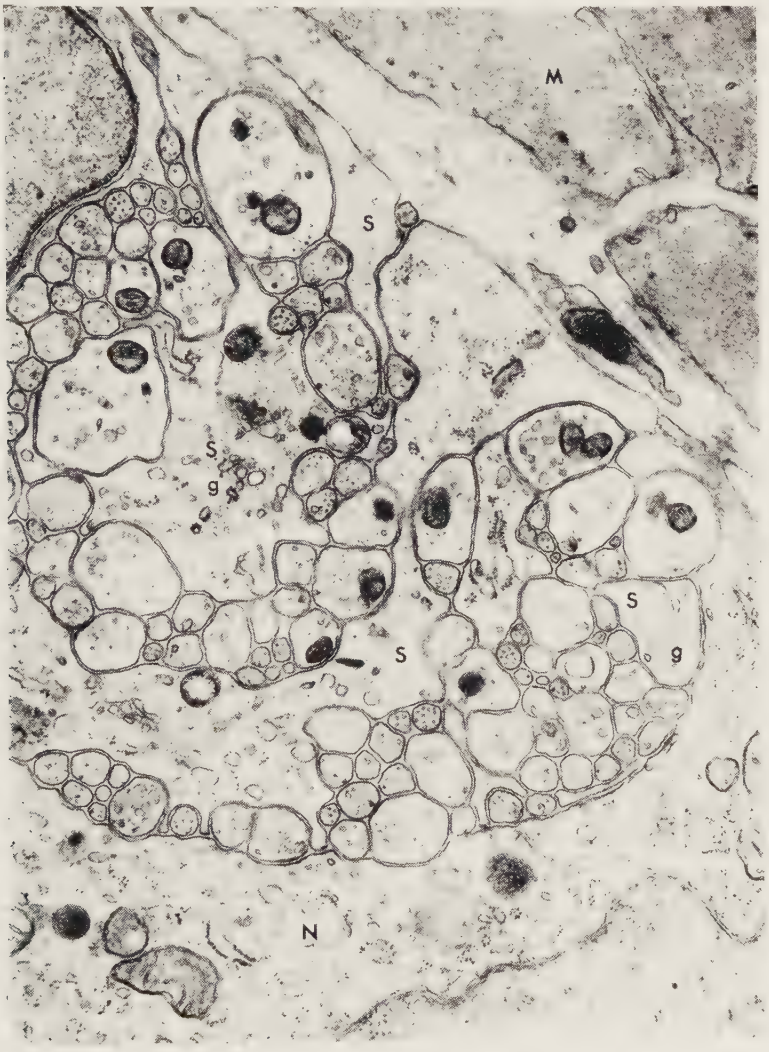


Fig. 4. — Intestin de Souris (× 19 250). Secteur d'un nœud du plexus d'Auerbach. La névroglie *(S)*, qui contient de nombreuses gliofibrilles *(g)*, participe à l'engainement des fibres nerveuses et du neurone *(N)*. *M*, muscle lisse.

DISCUSSION

Nos observations, notamment à l'échelle ultrastructurale, confirment avec de nouveaux arguments le point de vue de Corona (1948) sur les gaines conjonctives du plexus d'Auerbach. Elles concordent également

avec celles de Trostanetzky (1928), sans toutefois qu'on prenne parti dans la question de l'origine des fibres conjonctives. Par contre, Morin (1929), et récemment Aguirre (1961), tout en reconnaissant l'absence de capsules conjonctives périneuronales dans le plexus d'Auerbach chez les Mammifères, ont décrit des septa subdivisant les travées. Ceci est en contradiction avec ce qui est rapporté ici, mais il s'agit d'observations faites sur des espèces de plus grande taille (Chien, Homme) et c'est sans doute dans ce fait qu'il faut trouver l'explication du désaccord.

Quant à la névroglie des plexus, il est clair qu'elle est beaucoup plus indépendante des neurones que dans le ganglion, et ne saurait être assimilée aux amphicytes. D'ailleurs, ni dans les figures de de Castro (1946) ni dans celles d'Aguirre (1961), rien ne suggère l'existence de vrais amphicytes.

En résumé, alors que dans les ganglions les péricaryons se présentent comme le centre d'unités morphologiques indépendantes, dont la juxtaposition forme le ganglion, dans les plexus d'Auerbach et de Meissner le neurone fait partie intégrante du plexus, à la manière d'une fibre nerveuse, sans que les éléments environnants se disposent en fonction de lui. Dans les plexus, les neurones peuvent avoir de larges parties de leur surface totalement dépourvues d'enveloppe névroglique.

III. — ULTRASTRUCTURE DES NEURONES GANGLIONNAIRES ET DE LA NÉVROGLIE

Ce sont les neurones des ganglions sympathiques de la Grenouille qui nous ont servi de matériel de base pour dégager les caractères ultrastructuraux des neurones ganglionnaires et de leur capsule gliale. Pour établir ensuite le degré de généralité des conclusions de cette étude, nous confronterons ces observations avec celles que nous avons pu faire sur d'autres neurones du système nerveux autonome, notamment des ganglions sympathiques des Mammifères. Ceux-ci avaient déjà servi à Palay et Palade (1955) pour définir, en un tableau désormais classique, les caractéristiques ultrastructurales des cellules nerveuses en général, tableau auquel certains compléments peuvent être apportés aujourd'hui.

A. — CAS DE LA GRENOUILLE

I. — LE NEURONE

Il y a peu à dire sur le noyau, en position excentrique, à l'opposé de la sortie du prolongement unique. Son contour présente fréquemment des indentations, parfois profondes, comme dans les neurones à caractère sécrétoire de l'hypothalamus de *Carassius auratus* (Palay, 1960).

Les mitochondries, de taille et de forme très variées, contiennent souvent des grains très denses de forme irrégulière, subcirculaire ou polyédrique, d'un « diamètre » de 150 à 300 Å, parfois coalescents, qui apparaissent particulièrement bien conservés après fixation par le permanganate de potassium (Pl. III, fig. 1 et 3). Ces grains ont été observés en bien d'autres matériels, notamment dans les cellules glandulaires (pancréas, etc.), mais rien n'est actuellement bien établi concernant leur nature, bien que Peachey (1964) ait montré que le stockage des ions alcalino-terreux dans les mitochondries donne des images de même type. Dans quelques cas, nous avons trouvé des mitochondries présentant des crêtes longitudinales de section triangulaire entremêlées de filaments, aspect déjà signalé par Revel, Fawcett et Philpott (1963) dans des mitochondries musculaires (Pl. III, fig. 2), ou des arrangements cristallins (Pl. III, fig. 4), dont le sens reste également énigmatique.

Les corps de Nissl présentent de larges variations de forme et de dimensions; généralement de petite taille, il s'en trouve cependant quelquefois de dimensions considérables (Pl. IV, fig. 1). Ils sont généralement situés dans la partie superficielle de la cellule. Les grains de Palade non associés à des sacs ergastoplasmiques et responsables d'une basophilie « de fond » de la cellule sont très nombreux, souvent disposés en associations caractéristiques (tétrades ou spirales) mentionnées par Palay et Palade (1955).

Alternant dans l'espace (et peut-être dans le temps) avec les corps de Nissl, des plages presque sans organites, finement granuleuses et peu denses, occupent également une partie importante des zones superficielles. De telles plages paraissent, dans certains neurones, le siège d'une accumulation de grains très denses, de taille et de forme irrégulières (Pl. IV, fig. 2). Leur aspect et les conditions dans lesquelles ils se colorent, notamment par le plomb, suggèrent qu'il s'agit de glycogène, interprétation également soutenue par Pick (1963) et Yamamoto (1963), par recoupement des micrographies électroniques avec des préparations obtenues par la méthode au P. A. S. Le glycogène peut donc se présenter sous une forme « chromophile » ou « chromophobe », comme Revel et *al.* (1960) l'ont constaté dans d'autres tissus.

Dans le cytoplasme de certains neurones, on rencontre également des groupes de granules entourés par une membrane simple (Pl. IV, fig. 1). L'aspect de ces granules rappelle celui du glycogène, mais leur nature devra être établie de façon plus rigoureuse.

L'appareil de Golgi est bien représenté. Dans certains saccules, ainsi que dans des vésicules situées aux extrémités ou dans la concavité des associations caractéristiques de saccules aplatis, on trouve des inclusions circulaires denses, d'un diamètre de 500 Å environ (Pl. VI et VII, fig. 1). Ces vésicules sont probablement libérées ensuite dans le cytoplasme, car on en retrouve çà et là dans le péricaryon. Rien ne permet d'affirmer qu'elles soient toutes de même nature, car divers produits du métabolisme semblent susceptibles de prendre cette forme de vésicule de 1 000 à 1 500 Å de diamètre, avec un cœur dense de 500-800 Å. Ainsi, elles sont tout à fait semblables à celles que Palay (1955, 1957) et Bargmann et Knoop (1957) ont décrites comme participant aux phénomènes de neurosécrétion dans l'hypothalamus des Mammifères et des Reptiles; d'ailleurs, la participation de l'appareil de Golgi au phénomène de neurosécrétion a été établie par Palay (1960) dans les neurones hypothalamiques de *Carassius auratus*. Toutefois, dans le cas qui nous intéresse, il n'a pas été possible de démontrer l'existence d'une quelconque neurosécrétion par une des colorations spécifiques en microscopie ordinaire, soit l'hématoxyline chromique de Gomori, soit la fuchsine-paraldéhyde de Gabe. Aussi d'autres possibilités doivent-elles être envisagées. Des vésicules très semblables, également d'origine golgienne, se sont révélées, d'après les travaux de Novikoff, Essner et *al.* (1962), Goldfisher, Essner et Novikoff (1964), le siège d'une nucléotide-diphosphatase et quelquefois d'une phosphatase acide, et ces auteurs les considèrent comme participant à la formation des lysosomes dans divers neurones, notamment dans les ganglions spinaux. Il n'est jusqu'aux vésicules à catécholamine de la surrénale qui ont une forme analogue (Sjöstrand et Wetztein, 1956; de Robertis et Vaz Ferreira, 1957). Si l'hypothèse de Novikoff et *al.* paraît pour l'instant sur ce matériel la plus vraisemblable, par suite de l'abondance des lysosomes et de certaines images suggestives (Pl. VII, fig. 5), les autres interprétations possibles sont loin d'être définitivement écartées.

Un autre type d'organite est très fréquent dans le cytoplasme de ces cellules : ce sont les corps multivésiculaires (*multivesicular bodies* des auteurs anglo-saxons) (Pl. VII, fig. 2, 3 et 4), qui furent d'ailleurs observés très tôt dans les neurones (Palay et Palade, 1955). Des images suggèrent qu'ils peuvent libérer tout ou partie des vésicules qu'ils contiennent habituellement (Pl. VII, fig. 2). La « matrice » du corps vésiculaire apparaît plus ou moins dense suivant les cas. Nous n'avons pas observé de vésicules de type neurosécrétoire à l'intérieur de ces corps multivésiculaires, à la différence de ce que Palay (1960) a pu voir chez *Carassius auratus*, mais nous en avons trouvé à diverses reprises au voisinage immédiat (Pl. VII, fig. 4).

Après Farquhar et Palade (1962) sur le rein, Rosenbluth et Wissig (1964) ont montré dans les ganglions spinaux que certains corps multivésiculaires étaient liés au phénomène de pinocytose, dont bien des images suggèrent l'existence dans les neurones sympathiques

de Grenouille. Parmi d'autres éventualités, dont on trouvera un inventaire récent dans Policard et *al.* (1963), il semble bien qu'un nombre non négligeable de corps multivésiculaires qui contiennent des structures lamellaires puissent évoluer en lysosomes (Pl. VII, fig. 6).

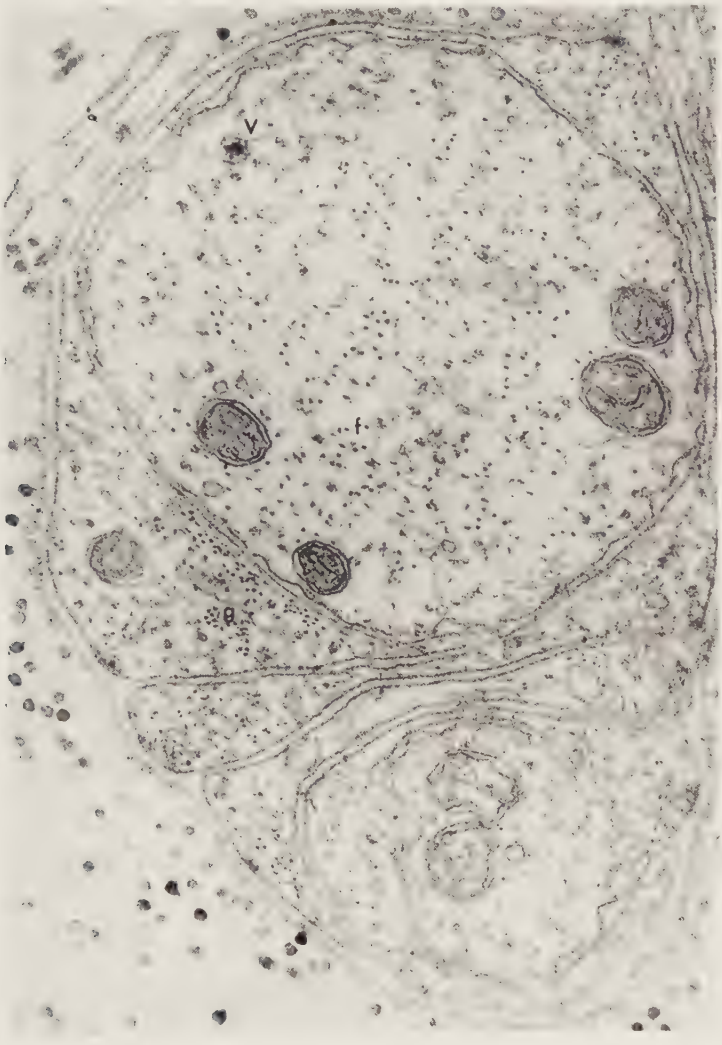


Fig. 5. — Ganglion de Grenouille (*Rana esculenta* L.) (× 46 000).
Coupe transversale d'une grosse fibre non myélinisée, probablement un axone postganglionnaire. On remarque l'abondance des neurofilaments *(f)* coupés transversalement et la rareté des neurotubules. Les gliofilaments *(g)* sont également vigoureusement colorés. Enfin, on trouve une vésicule de type neurosécrétoire *(V)*, sans doute en cours de migration vers la périphérie.

Mais ce qui donne au cytoplasme des neurones sympathiques de la Grenouille son aspect caractéristique, c'est sans conteste un ensemble d'inclusions denses, extrêmement polymorphes, dont généralement

une partie importante de la surface est limitée par un système de deux ou plusieurs membranes concentriques, dans une disposition pseudo-myélinique, de période 300 Å (Pl. VIII).

Après fixation par le permanganate de potassium, chacune de ces membranes peut être reconnue comme formée de trois couches (*unit-membrane de* Robertson, 1959) (Pl. XVII). Souvent une série de structures de caractère périodique occupe l'espace interlamellaire. Il s'agit de rubans disposés alternativement horizontalement et verticalement (Pl. VIII, fig. 2), avec la régularité d'un arrangement cristallin.

Le rapprochement avec ce que les observations au microscope ordinaire permettent de voir dans ces neurones sur le frais ou après fixation sans coloration, conduit à admettre que les inclusions correspondent, au moins pour une part, aux grains de pigment jaune-brun, eux aussi de dimensions très variées, dont ces neurones sont abondamment pourvus. Du point de vue histochimique, ces inclusions présentent une activité phosphatasique acide, repérable tant au microscope ordinaire (Pl. IX, fig. 1) qu'au microscope électronique (Pl. IX, fig. 2), qui permet de les ranger dans le groupe des lysosomes. La diversité des aspects est considérable, mais il semble que l'on puisse les rapporter à un nombre limité de formes initiales, qui se modifient et s'accroissent pour atteindre en certains cas plusieurs microns. Il ne saurait être question d'entreprendre ici une étude détaillée de la morphologie de ces inclusions, non plus que de leur origine et de leur évolution, qui sortirait par trop du cadre de ce travail.

Nous en arrivons enfin aux structures filamenteuses qui sont les neurofilaments de 75 Å de diamètre (Elfvin, 1958) et les neurotubules de 250 Å, semblables à ceux que Palay, Bairati et Mac Gee Russel (1959) ont décrit dans l'axoplasme, dans lesquels on a coutume de voir les précurseurs des neurofibrilles. Ils sont beaucoup plus abondants dans les prolongements que dans le péricaryon lui-même (Pl. V, fig. 2; Fig. 5). On ne peut manquer de rapprocher cette observation du fait qu'il est, d'après notre expérience, difficile de colorer des neurofibrilles dans les somas de ces neurones tant par la méthode de Bielschowsky que par celle de Bodian, même dans des conditions en principe favorables.

II. — LA NÉVROGLIE CAPSULAIRE

Les neurones sont entourés d'une capsule névroglique. En maints endroits l'épaisseur de la couche gliale simple peut être très faible (0,1 micron). Par contre, ailleurs, il existe plusieurs couches superposées. Il y a toujours, en outre, une certaine accumulation de cytoplasme autour des noyaux.

La capsule gliale se complique au niveau de la sortie du prolongement, où elle se divise en deux couches : l'une au contact du prolongement, l'autre située à une certaine distance. Ces deux couches limitent un espace occupé par de nombreux trabécules névrogliques

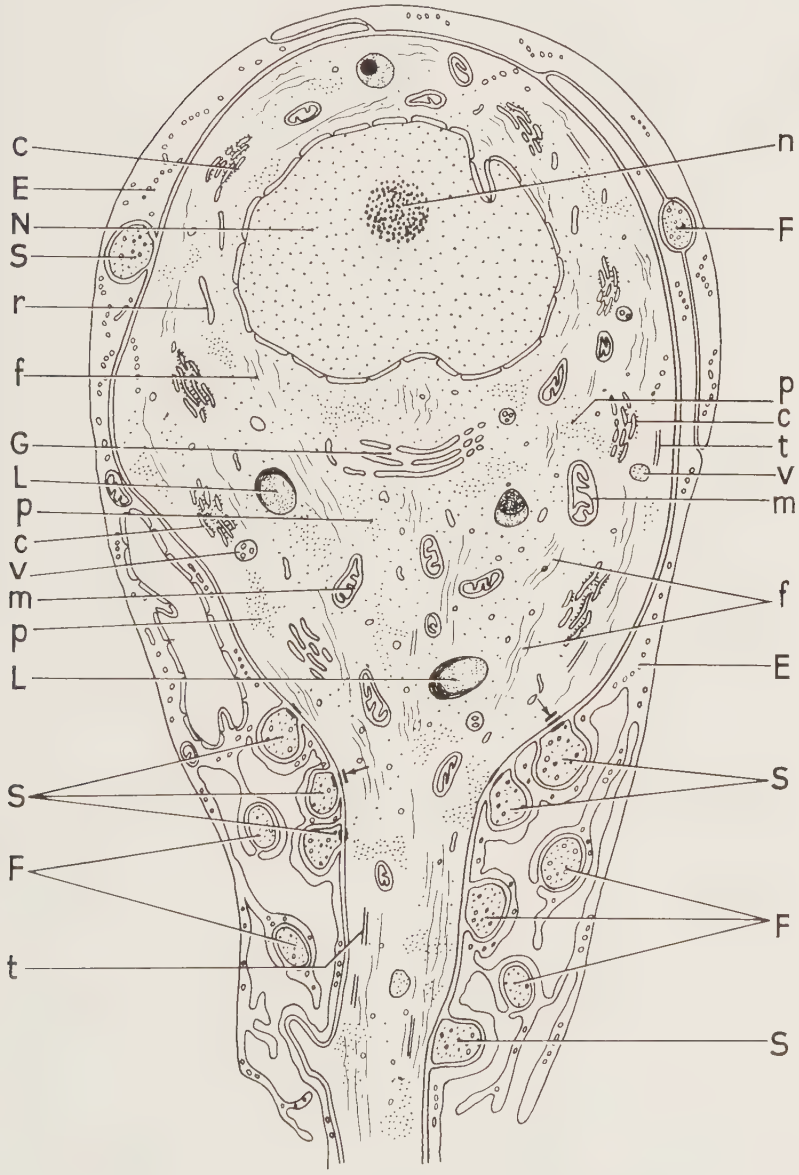


Fig. 6. — Schéma d'un neurone ganglionnaire de Grenouille et de sa gaine névroglique :

N, noyau; *n*, nucléole; *c*, corps de Nissl; *G*, zone de Golgi; *m*, mitochondries; *f*, neurofilaments; *t*, neurotubules; *L*, lysosomes; *v*, corps multivésiculaires; *F*, différentes sections de la fibre spirale, dont certaines donnent des synapses *(S)*; *E*, enveloppe gliale avec nombreuses vésicules de réticulum endoplasmique; on remarquera qu'elle se divise en deux couches au niveau de la sortie du prolongement; *p*, grains de Palade; flèche, strate sous-synaptique; *r*, reticulum endoplasmique agranulaire.

unissant les deux couches et habités par les spires de la fibre préganglionnaire et ses ramifications (Pl. V; fig. 6), ainsi que par des dendrites endocapsulaires ayant leur origine sur le prolongement unique de la cellule nerveuse. Pick (1961) a observé chez *Rana pipiens* des dendrites endocapsulaires partant du péricaryon, qui semblent dans cette espèce plus nombreux et plus développés que ceux que nous avons vus chez *Rana esculenta*.

Les principaux caractères cytologiques de la névroglie capsulaire sont les suivants : d'abord le développement toujours important du réticulum endoplasmique agranulaire, dont les sections circulaires sont parfois en nombre tel que, à la taille près (en moyenne 800 à 1 000 Å) on pourrait les confondre avec des vésicules synaptiques (Pl. X, fig. 1). Un tel constituant avait déjà été signalé par de Robertis et Bennett (1954 *b*, 1956). Les grains de Palade sont toujours présents, plus nombreux autour du noyau où il y a en général un peu d'ergastoplasme. On rencontre de même, en quantité très variable, des gouttelettes lipidiques, parfois énormes (bien visibles d'ailleurs au microscope ordinaire sur des dissociations sur le frais). Il semble y avoir pour certains au moins de ces constituants des cycles fonctionnels, peut-être en rapport avec les saisons et les conditions de nutrition, au sujet desquels nous ne sommes pas en mesure de livrer le fruit d'investigations systématiques.

Enfin les gliofilaments larges de 75 Å sont morphologiquement très semblables aux neurofilaments : ils se trouvent souvent en faisceaux plus fournis que les neurofilaments dans les neurones (Pl. X, fig. 2).

Les inclusions du type lysosome-pigment s'y rencontrent également, mais de façon relativement exceptionnelle.

L'ensemble des observations relatives à la cytologie du neurone ganglionnaire de Grenouille et à sa capsule est résumé dans le schéma figure 6.

B. — COMPARAISON AVEC LES CARACTÈRES DES NEURONES ET DE LA NÉVROGLIE GANGLIONNAIRES D'AUTRES ESPÈCES

De façon générale, on trouve les mêmes constituants cytoplasmiques que chez la Grenouille, avec toutefois quelques différences que nous nous attacherons à faire ressortir.

I. — NEURONES

Ainsi, dans les divers ganglions de Mammifères examinés et dans le ganglion ciliaire des Oiseaux, nous n'avons pas identifié de glycogène, si fréquemment abondant chez la Grenouille. La quantité de

lysosomes (pigment) est très inférieure à ce qu'elle est chez la Grenouille, sauf chez l'Homme d'après le travail de Pick, de Lemos et Gerdin (1964), et leur morphologie est dans l'ensemble nettement différente, beaucoup plus proche du lysosome tel qu'il fut décrit dans le foie (Essner et Novikoff, 1961), inclusion dense hétérogène limitée par une membrane simple (Pl. XI, fig. 1). Dans les neurones du plexus d'Auerbach de la Souris, l'aspect des lysosomes est encore différent (Pl. XI, fig. 3 et 4). Ils comportent des systèmes lamellaires internes disposés sans la régularité cristalline des arrangements pseudo-myéliniques des lysosomes de Grenouille.

D'autre part, les sécrétions denses ne se présentent pas seulement sous forme de vésicules circulaires, mais dans des vésicules dont la forme allongée (Pl. XI, fig. 2) marque plus nettement leurs relations avec le réticulum endoplasmique, ce qui a entraîné Novikoff (1964) à parler plaisamment du G. E. R. L., système fonctionnel qui engloberait appareil de Golgi, réticulum endoplasmique et lysosomes.

Enfin, dans les neurones sympathiques du Rat (Pl. XII) nous avons identifié des structures jamais vues chez la Grenouille : il s'agit de petites plages de vésicules contenant un grain dense qu'on a toute raison, d'après leur morphologie, de croire être une catécholamine (adrénaline ou noradrénaline) par référence aux observations de de Robertis et Pellegrino de Iraldi (1961) et Wolfe, Axelrod et *al.* (1962). La question de la nature de ce type de vésicules sera exposée plus en détail à propos de l'innervation du muscle lisse (voir p. 612).

II. — NÉVROGLIE

En ce qui concerne les cellules névrogliques, elles sont en général chez les Mammifères pauvres en organites, notamment en grains de Palade, et souvent fenestrées (fig. 6 *bis* et Pl. I). Les gliofilaments s'y reconnaissent aisément. Dans un certain nombre de cas, nous avons vu ce type de gliocyte coexister avec des cellules au cytoplasme plus dense, sans qu'il soit possible de dire s'il s'agit de deux types cellulaires distincts, ou de deux stades d'un cycle fonctionnel. Un des traits sans doute les plus caractéristiques que peuvent présenter les gliocytes ganglionnaires est la possession d'un cil, propriété qu'ils partagent avec d'autres cellules de même origine embryonnaire, comme certains neurones du système nerveux central des Poissons (Palay, 1961) et, plus exceptionnellement, du système nerveux sympathique de la Grenouille (Taxi, 1961 *c*). Comme l'ont signalé Grillo et Palay (1963), et également d'après notre propre expérience, le nombre de cils rencontrés dans les cellules névrogliques, compte tenu de la faible taille de cet organite, suggère qu'il est sinon général, du moins très fréquent dans ces cellules. Nous rapporterons ici l'observation heureuse, faite au niveau d'une cellule névroglique du plexus d'Auerbach de la Souris, d'un cil

Fig. 6 *bis*. — Schéma montrant la disposition trabéculaire de la névroglie ganglionnaire dans le glanglion cervical supérieur du Rat.

N, neurone; *G*, cellule névroglique; *f*, gliofilament; *n*, noyau de la névroglie; *i*, espaces extracellulaires; *E*, invaginations de l'espace extra-cellulaire; en pointillé, les membranes basales.

d'environ 3 microns de longueur observé en coupes semi-sériées (Pl. XIII, fig. 1 à 7; fig. 7); on a ainsi pu constater que ce cil était

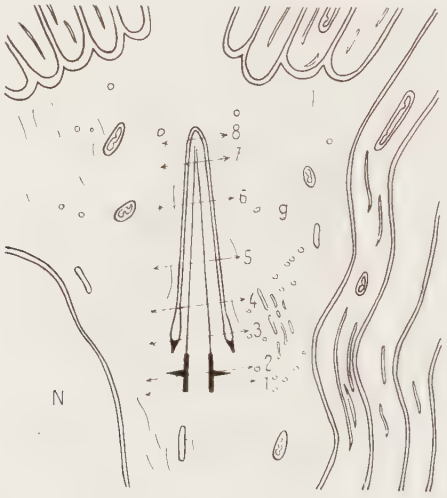


Fig. 7. — Reconstitution schématique de la coupe longitudinale d'un cil observé dans une cellule névroglique du plexus d'Auerbach de l'intestin de Souris.

N, noyau névroglique; *g*, gliofilaments. Les traits numérotés de 1 à 8 situent approximativement le niveau des coupes transversales de la planche XIII.

complètement contenu à l'intérieur de la cellule névroglique dans un saccule, dérivé du réticulum endoplasmique d'après ce qu'a observé Sorokin (1962) sur d'autres matériels. Ces cils sont souvent marqués

par l'absence de tubules axiaux. Toutefois, les observations de Grillo et Palay (1963) montrent l'existence, sans doute limitée à certains niveaux, de vestiges de structures axiales.

En ce qui concerne la signification de ce cil, immobile dans son étui, il semble bien qu'il représente, comme diverses autres observations le suggèrent dans les neurones ou dans les muscles lisses (Taxi, 1963), une tentative avortée de traduire un potentiel morphogénétique fondamental du centriole.

Nous terminerons en donnant quelques indications sur une disposition de la névroglie, déjà décrite dans certains ganglions sensitifs par Rosenbluth et Palay (1961) et Rosenbluth (1962), que nous avons rencontrée dans le ganglion ciliaire du Poulet, où elle est signalée par ailleurs par Szentagothai (1962). Il s'agit de la formation de gaines myéliniques autour de neurones ganglionnaires. Rosenbluth a montré, dans les ganglions acoustiques du Rat et de Poisson Rouge, que les feuillets de cette myéline n'ont pas toujours la périodicité régulière de la vraie myéline : il a introduit, pour désigner cette structure, le terme de *loose myelin* (myéline lâche). On pourrait encore l'appeler *pseudomyéline*.

Nous ne reprendrons pas par le menu une description qui n'aurait plus sa raison d'être après les mémoires détaillés de Rosenbluth (1962). Disons simplement que dans le ganglion ciliaire du Poulet, comme dans le cas précédent, il s'agit d'une convergence remarquable avec la formation des gaines de myéline périaxonique, mais par un processus différent. Nous avions déjà noté chez la Grenouille une tendance de la névroglie à se mettre en plusieurs couches minces superposées (fig. 3). Ici il y a à l'origine de la myéline périsomatique une telle disposition, mais concernant un nombre de couches beaucoup plus important. Par endroits, certaines couches s'amenuisent jusqu'à disparition complète du cytoplasme compris entre les membranes plasmiques externe et interne, qui se soudent alors par leur face interne; ainsi à l'échelle moléculaire il semble bien que tout se passe comme Robertson (1957) l'a décrit pour les gaines de myéline des nerfs (Pl. XV, fig. 2 et 3). Ce phénomène se limite en général à certains secteurs plus ou moins étendus autour du neurone, où il existe tous les états intermédiaires entre une gaine de myéline de structure typique (Pl. XIV, fig. 1) et un simple empilement de couches minces de névroglie. D'après notre expérience, il ne semble pas que les neurones de ce ganglion puissent être totalement entourés par une gaine de myéline, comme Rosenbluth a pu l'observer dans les ganglions acoustiques. Jusqu'à présent ce phénomène n'a été revu dans aucun des autres ganglions observés. Il est vrai que le ganglion ciliaire des Oiseaux est un ganglion remarquable à bien d'autres égards, comme nous le verrons à propos des synapses ganglionnaires.

IV. — LES SYNAPSES GANGLIONNAIRES : ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

Les paragraphes précédents nous ont donné l'occasion de préciser le cadre dans lequel se trouvent placées les synapses ganglionnaires, qui correspondent évidemment à des zones limitées de la surface des neurones.

A. — APPORT DE LA MICROSCOPIE ORDINAIRE

Nous résumerons d'abord brièvement les observations faites avec le microscope ordinaire, qui viennent s'ajouter aux très nombreuses mentionnées dans l'historique, sans d'ailleurs prétendre en dépasser vraiment les conclusions; elles nous ont permis de prendre connaissance du matériel préalablement à l'étude ultrastructurale. Elles ont été menées de pair avec les observations histochimiques sur la localisation des activités cholinestérasiques, qui malheureusement n'ont pu encore recevoir de prolongement à l'échelle ultrastructurale par suite des difficultés techniques.

L'examen de la littérature montre que la synapse ganglionnaire peut présenter, selon les ganglions et les groupes zoologiques considérés, une morphologie variée. Nous allons passer en revue, ci-dessous, un certain nombre de ces types de connexion décrits sur la base de nos préparations. Cette petite revue n'a aucune prétention à être exhaustive, ne serait-ce que parce qu'elle ne prend pas en considération l'Homme, chez lequel divers auteurs, après Cajal (1905), ont décrit des dispositifs de connexion remarquables par leur forme compliquée.

I. — APPAREIL PÉRICELLULAIRE A FIBRE SPIRALE DES GANGLIONS SYMPATHIQUES DE BATRACIENS

(Rana esculenta L., *Rana temporaria* L., *Discoglossus pictus* Otth.*).*

Nous avons étudié cet appareil par la classique méthode au bleu de méthylène postvital selon la technique d'Ehrlich (1886 *a*) et par la méthode de Bielschowsky-Gros, notamment après fixation par le mélange A. F. A. de Golgi (v. Matériel et Techniques). Les données

fournies par ces deux types de préparations se recoupent assez bien, mais la méthode au bleu de méthylène donne des résultats plus constants et des images plus complètes.

Notre description à partir de telles préparations sera dans l'ensemble conforme à celle de Smirnow (1890) (mais non à ses interprétations), Huber (1900), ainsi qu'aux plus récentes de Fedorow et Matwejewa (1935) et Majorow (1957, 1959, 1960 *a*).

L'appareil péricellulaire, coloré par le bleu de méthylène, se détache sur un fond clair puisque les cellules ganglionnaires ne sont pas normalement colorées en bleu lorsqu'elles sont encore vivantes au moment de l'observation ou de la fixation. Le neurone est repérable par réfringence, ainsi que par la présence de pigment jaune dans son cytoplasme. La fibre préganglionnaire aborde la cellule par son prolongement unique, autour duquel elle s'enroule en spirale. Au niveau de la naissance du prolongement, la spire se resserre en même temps qu'elle augmente de diamètre, tandis que se détachent des ramifications présentant de nombreux renflements volumineux, pouvant avoir jusqu'à plusieurs microns de diamètre, reliés entre eux par des filaments souvent difficiles à voir à cause de leur ténuité (v. schéma fig. 8).

Fig. 8. — Schéma de l'appareil terminal de la fibre préganglionnaire spirale autour d'un neurone sympathique de Grenouille, avec ses nombreux « boutons terminaux » au voisinage de la naissance du prolongement.

La surface du neurone au voisinage de la sortie du prolongement se trouve littéralement recouverte de renflements assimilables, semble-t-il, à des boutons terminaux ou subterminaux (fig. 9 *a*, *b*, *d*). La fibre principale en présente elle-même, de place en place. Souvent, avec notre colorant habituel (*Methylene Blue « vital stain »* Gurr) leur coloration apparaît hétérogène, notamment après fixation : on y trouve des grains ou des bâtonnets colorés en bleu vif, le reste étant violacé, avec parfois une zone centrale claire (fig. 9 *d*).

Parvenue au tiers ou au quart de la hauteur du neurone ganglionnaire, la spire s'arrête et la fibre préganglionnaire se termine le plus souvent en une large boucle entourant le neurone, dont il n'est pas possible de savoir sur ces préparations si elle est fermée sur elle-même. Avec quelques rares autres ramifications, l'anse terminale dessine

autour du neurone un appareil péricellulaire peu fourni au-delà de la spire. Les images données par les imprégnations argentiques diffèrent des précédentes par le faible nombre des boutons terminaux mis en évidence (fig. 9 *c*). Nous verrons dans la discussion, à la lumière des faits nouveaux apportés par la microscopie électronique, comment l'on peut tenter actuellement d'expliquer ce phénomène.

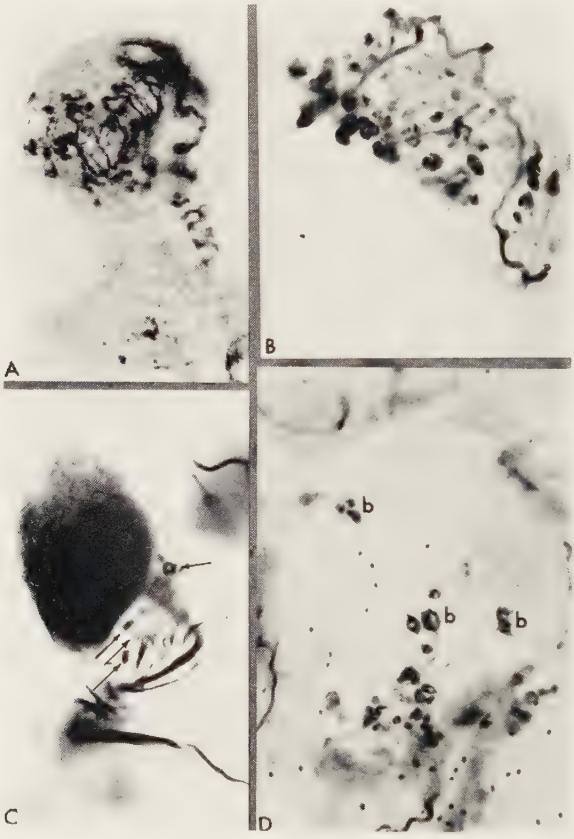


Fig. 9. — A, C et D. Ganglion sympathique lombaire de Grenouille (*Rana esculenta* L.) ; B. Ganglion sympathique lombaire de Discoglosse *Discoglossus pictus* Otth.

A. Bleu de méthylène (× 600). La fibre s'enroule sur un long trajet autour du prolongement unique avant d'aborder le neurone. La position de la fibre spirale permet de comprendre que le prolongement unique du neurone est replié contre le péricaryon dans tout son trajet proximal (cf. fig. C).

B. Bleu de méthylène (× 1 060). Vue de la région proche de la naissance du prolongement. La surface du neurone, qu'on ne peut voir ici, est recouverte de boutons synaptiques de taille diverse.

C. Bielschowsky-Gros (× 900). Par cette méthode, le nombre des boutons ou anneaux terminaux (flèches) mis en évidence est bien plus réduit. Deux seulement se trouvent dans le plan de la photo.

D. Bleu de méthylène (× 1 060). Vue latérale de l'appareil péricellulaire, avec quelques boutons terminaux ou subterminaux *(b)*, dont le centre est occupé par une zone claire.

II. — TERMINAISONS CALICIFORMES

Elles furent découvertes, dans les ganglions ciliaires des Oiseaux et Reptiles, par Lenhossek (1910, 1911, 1912) et réétudiées par Terzuolo (1951). Par la méthode de Cajal à l'argent réduit, on observe

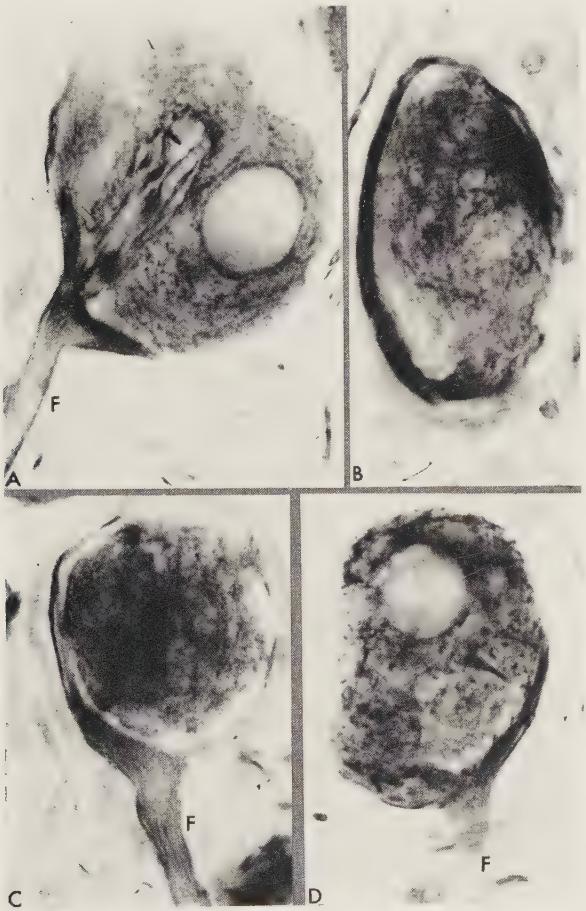


Fig. 10 A, B, C et D (× 1 060).
Ganglion ciliaire du Poulet. Méthode de Cajal au nitrate d'argent réduit. Terminaisons caliciformes des fibres préganglionnaires *(F)* couvrant une partie importante de la surface du neurone (notamment fig. B).

autour des neurones de ces ganglions des terminaisons géantes en calice ou en coupe, qui rappellent les calices de Held du noyau du corps trapézoïde (fig. 10). Ils peuvent être localisés à un pôle de la cellule ou l'entourer presque complètement.

III. — TERMINAISONS EN ARBORISATION PÉRICELLULAIRE

Dans le ganglion ciliaire du Poulet (fig. 11), la méthode de Cajal met en évidence un autre type de terminaison des fibres préganglionnaires, qui se retrouve également dans d'autres ganglions comme le

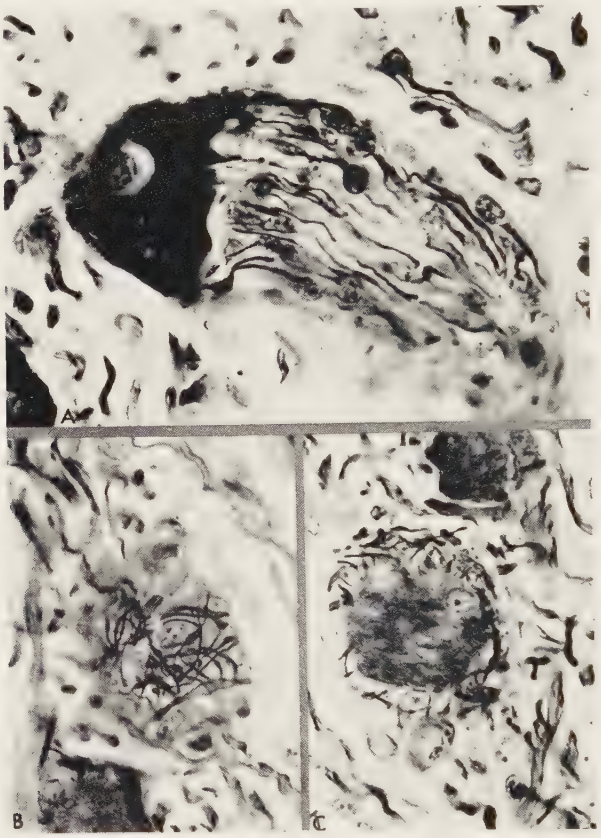


Fig. 11. — Ganglion ciliaire du Poulet. Méthode de Cajal au nitrate d'argent réduit. Appareils péricellulaires terminant la (ou les) fibres(s) préganglionnaire(s), coupée(s) sous divers angles (× 875).

A. Coupe longitudinale d'un appareil polaire.

B. Coupe tangentielle.

C. Coupe passant à peu près par l'équateur du neurone.

ganglion ciliaire du Chat par exemple (fig. 12 *a* et 13). Il s'agit d'une sorte de cage péricellulaire, formée par les nombreuses ramifications terminales de la (ou des) fibre(s) préganglionnaire(s), comportant des anneaux ou boutons terminaux ou subterminaux, enchevêtrés avec les dendrites endocapsulaires. Dans les images fournies par ce type de terminaisons, il est souvent malaisé de distinguer ce qui est fibre pré-

ganglionnaire de ce qui est dendrite endocapsulaire, celles-ci présentant également de temps à autre des structures en boutons ou anneaux. On peut toutefois affirmer que la majeure partie des fibres formant l'appareil périneuronal correspondent bien à des fibres préganglionnaires, car elles disparaissent après section du nerf oculomoteur (fig. 12 *b* et *d*).

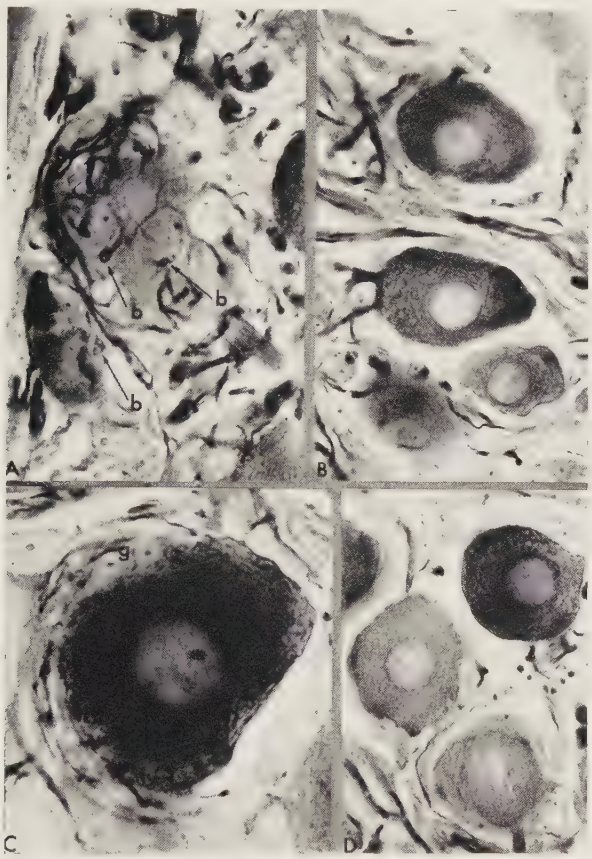


Fig. 12. — A et C. Ganglion ciliaire de Chat normal. Méthode de Cajal au nitrate d'argent réduit.

A (× 1 060). Coupe tangentielle de la capsule d'un neurone montrant la richesse en filets nerveux dont certains se terminent par des boutons *(b)*.

C (× 900). On remarque les nombreux prolongements endocapsulaires (qui ne sont pas tous dans le plan de la figure); *g*, noyaux gliaux.

B et D (× 580). Ganglion ciliaire de Chat, 8 jours après action du nerf oculomoteur. On remarque la disparition de la plupart des fibres de la capsule, ce qui démontre qu'elles sont dans l'ensemble préganglionnaires.

Ce type de terminaison, qui correspond à la terminaison à grand champ de transmission de Kirsche (1954 *b*), a été signalé par Cajal (1905) chez l'Homme, puis de Castro (1926, 1932) chez les grands Mammifères.

Notons enfin que dans le ganglion ciliaire du Poulet, il peut être associé à une terminaison en calice. Il est alors, en général, limité à un pôle de la cellule.

Fig. 13.

Ganglion ciliaire du Chat (× 1 060).

Dessin d'une coupe tangentielle dans la capsule d'un neurone. Nombreuses structures en anneaux, représentant sans doute, *pro parte* des terminaisons préganglionnaires, *pro parte* l'extrémité de dendrites. On remarquera la part importante que prennent à la formation de cet appareil les ramifications de la fibre *(f)*, sans doute préganglionnaire. Nombreux noyaux gliaux.

IV. — TERMINAISONS EN ANNEAUX OU BOUTONS ISOLÉS

1° Ganglions.

C'est probablement le mode de terminaison le plus répandu chez les « Mammifères de laboratoire » (Chat, Lapin, etc.). Il s'agit de boutons ou d'anneaux se trouvant sur le trajet ou à l'extrémité de ramifications si ténues que souvent elles ne sont pas révélées par l'imprégnation argentique; les boutons ou anneaux apparaissent alors isolés. Ils ont été observés bien des fois depuis Cajal (1905), notamment par de Castro (1932), et Kirsche (1954 *b*, 1955 *a*, *b*, *c*), pour lequel ils représentent les synapses à petit champ de transmission.

Dans les ganglions sympathiques du Chat et de divers Rongeurs, on rencontre ainsi des boutons ou anneaux épars au sein du ganglion, mais en nombre relativement faible; beaucoup ne sont pas en contact avec un péricaryon, mais probablement avec une dendrite (fig. 14). Dans les ganglions que nous avons étudiés, nous n'avons pas rencontré de terminaisons en boule ou en massue, qui semblent fré-

quentes surtout chez l'Homme (Cajal, 1905; Kirsche, 1955 *a-b*, 1958), mais que Babmindra (1963 *c*) a rencontrées également chez le Lapin et le Chat. D'après notre expérience, qui porte essentiellement sur des animaux jeunes, ces terminaisons nous paraissent exceptionnelles.

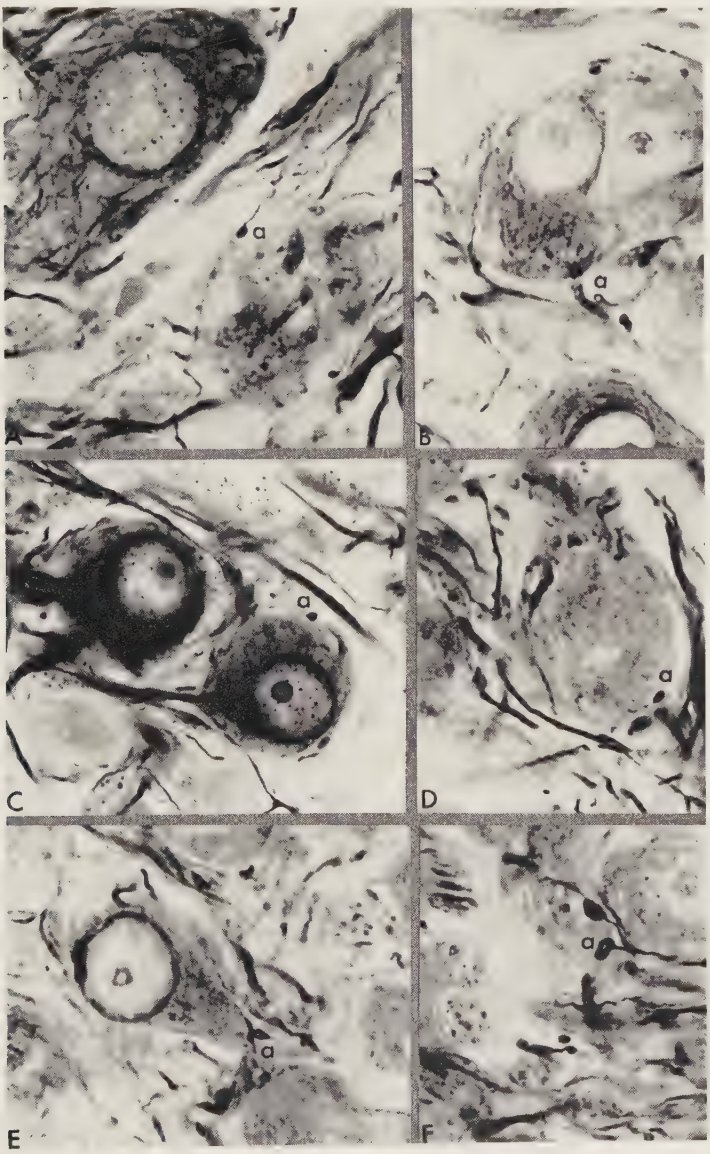


Fig. 14 A, B, D, E, F (× 1 085), C (× 980). — Anneaux terminaux *(a)* dans le ganglion cervical supérieur du Chat. Méthode de Cajal au nitrate d'argent réduit. On remarquera que leur position est variée.

En C, D, E, le contact est axosomatique. Ailleurs, les anneaux ne sont pas clairement en rapport avec une structure bien définie : il est probable qu'ils le sont avec de petites ramifications dendritiques peu ou pas colorées.

2° *Plexus d'Auerbach.*

Nous terminerons en revenant à notre matériel de base, le plexus d'Auerbach. Sur ce matériel, l'étude des connexions entre fibres pré-

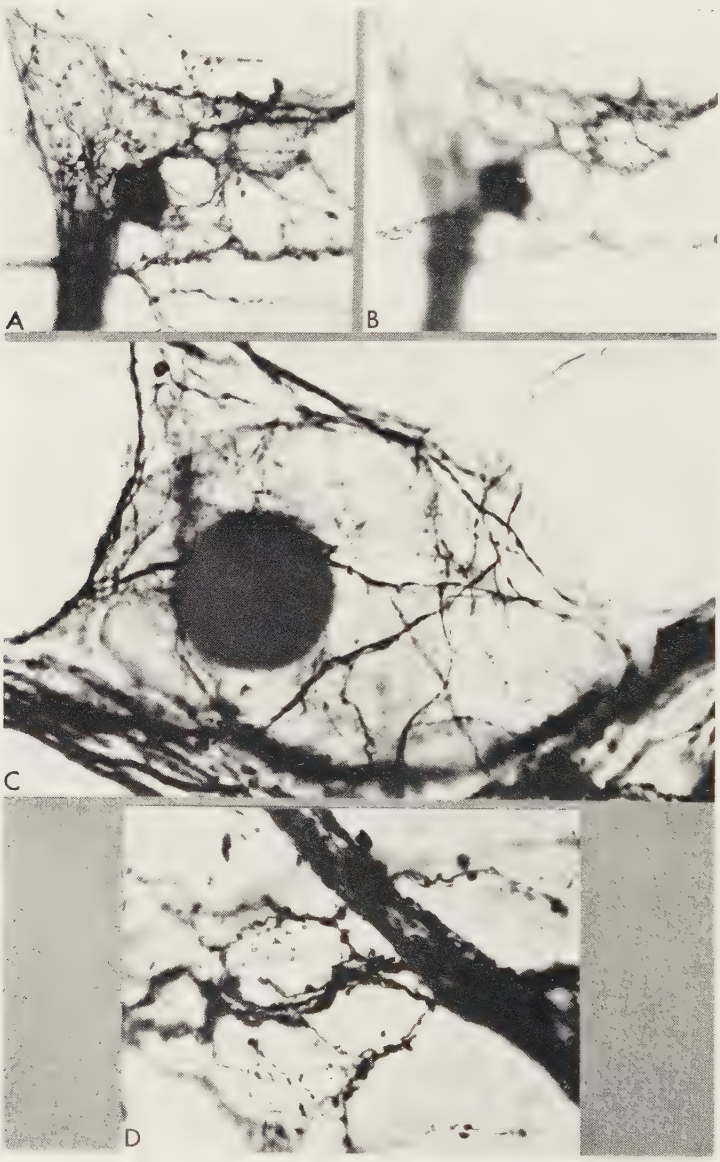


Fig. 15. — Appareils péricellulaires de neurones du plexus d'Auerbach de l'intestin de Lapin. A, B, D, méthode de Golgi.

Les figures A et B (× 255) correspondent à deux mises au point du même appareil péricellulaire. La figure D (× 415) montre deux appareils à un plus fort grossissement; on voit les nodosités (synapses ?) des fibres terminales.

La figure C (× 1 250) montre à fort grossissement l'image neurofibrillaire d'un appareil péricellulaire (Bielschowsky-Jabonero).

ganglionnaires (ou fibres d'association, selon certains) et neurones moteurs du système nerveux autonome a été faite par des techniques plus variées pour tenter de déterminer la part qui revient à la tech-

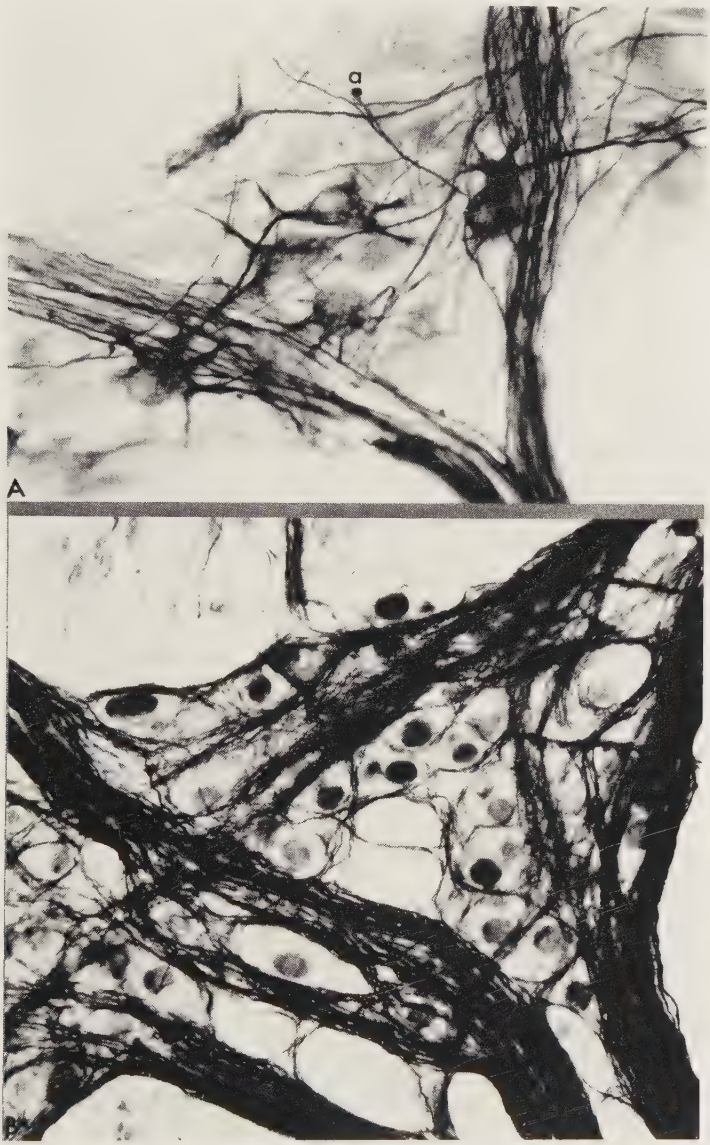


Fig. 16. — Deux types d'images du plexus d'Auerbach profondément différentes, fournies par les imprégnations argentiques.

A. Bielschowsky-Gros (× 550). Ici les péricaryons sont bien imprégnés, mais il y a peu de fibres; *(a)*, un anneau terminal.

B. Bielschowsky-Jabonero (× 330). Ici les faisceaux formant les appareils péricellulaires sont bien imprégnés autour des neurones vus en négatif, sauf le noyau.

nique dans l'obtention de différents aspects de terminaisons : il apparaît que cette part est considérable.

La méthode de Golgi (fig. 15 *a, b, c*) comme le bleu de méthylène montrent l'existence autour des cellules nerveuses d'un lacis de fibres

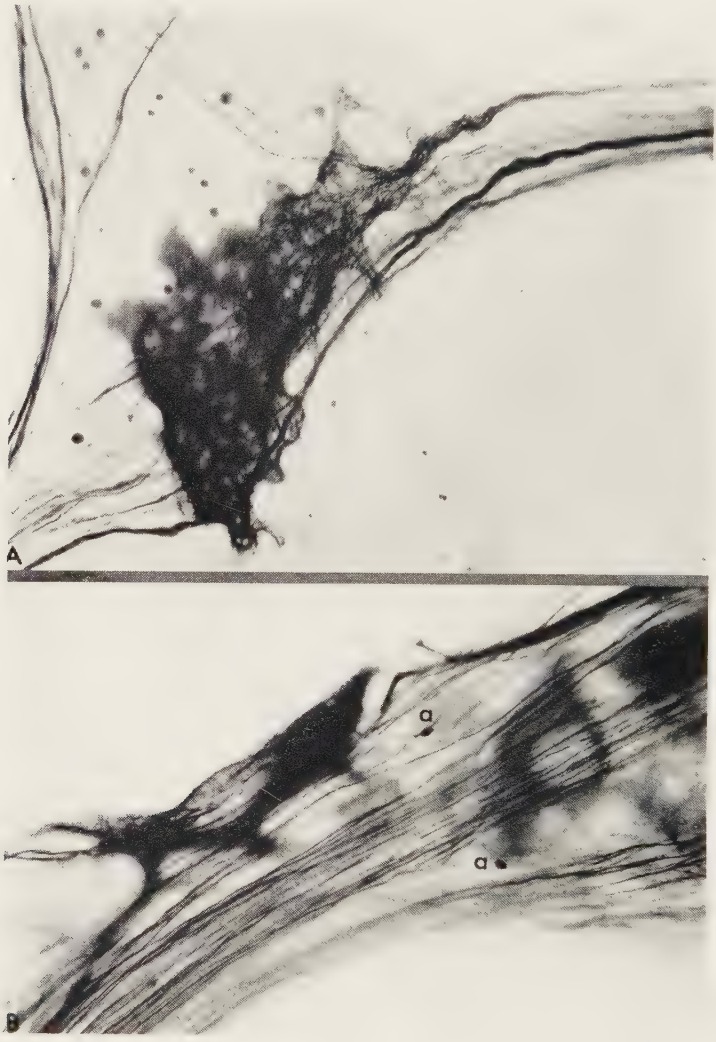


Fig. 17. — A. Intestin de Souris. Bielschowsky-Gros (× 720). Neurone au sein d'une travée nerveuse entre les fibres de laquelle s'insinuent les dendrites aplaties.

B. Intestin de Cobaye. Bielschowsky-Gros (× 680). On voit au sein du faisceau deux anneaux de type terminal *(a)*, dont la signification reste énigmatique.

plus ou moins variqueuses. Certaines de ces varicosités paraissent terminales dans la méthode de Golgi et furent déjà figurées comme telles par Cajal (1893), mais de sérieuses réserves peuvent être faites sur la signification de ces aspects, puisque l'on sait que la méthode donne

lieu au phénomène d'interruption brusque de l'imprégnation d'une fibre sans raison apparente. Dans les préparations au bleu de méthylène, les terminaisons semblent moins fréquentes. Cependant Dogiel (1895 *b*) a distingué des terminaisons dans les mailles des appareils péricellulaires.

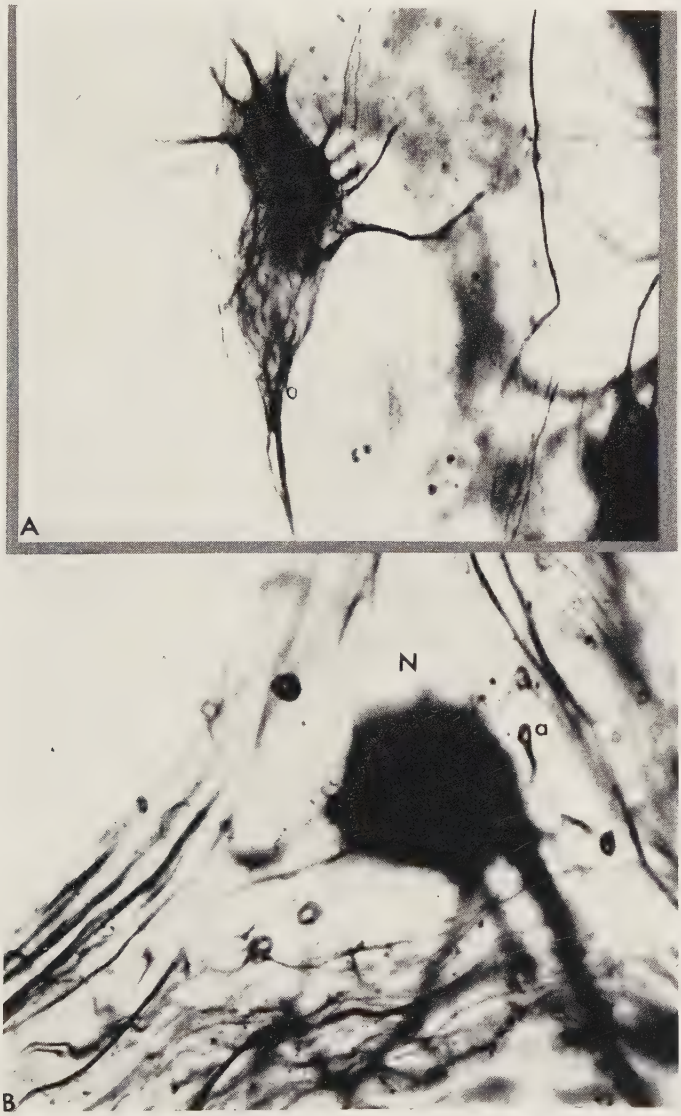


Fig. 18. — A. Anneau terminal au contact d'un neurone du plexus d'Auerbach. Intestin de Cobaye. Bielschowsky-Gros (× 815).

B. Anneaux de type terminal au voisinage d'un neurone. Intestin de Tortue. Bielschowsky-Gros (× 1 090).

On aperçoit bien, dans le cas de l'anneau *(a)*, qu'il s'agit en fait de l'extrémité d'une petite dendrite. Le noyau *(N)* est en position polaire, très fréquente dans ce type de neurone.

Les imprégnations argentiques donnent deux types de préparations, profondément différentes selon les conditions d'obtention :

a) préparations de même type que les précédentes, montrant, autour de neurones à peine colorés (sauf le noyau), un lacis de fibres péricellulaires et parfois un anneau terminal (fig. 15 *c* et 16 *b*);

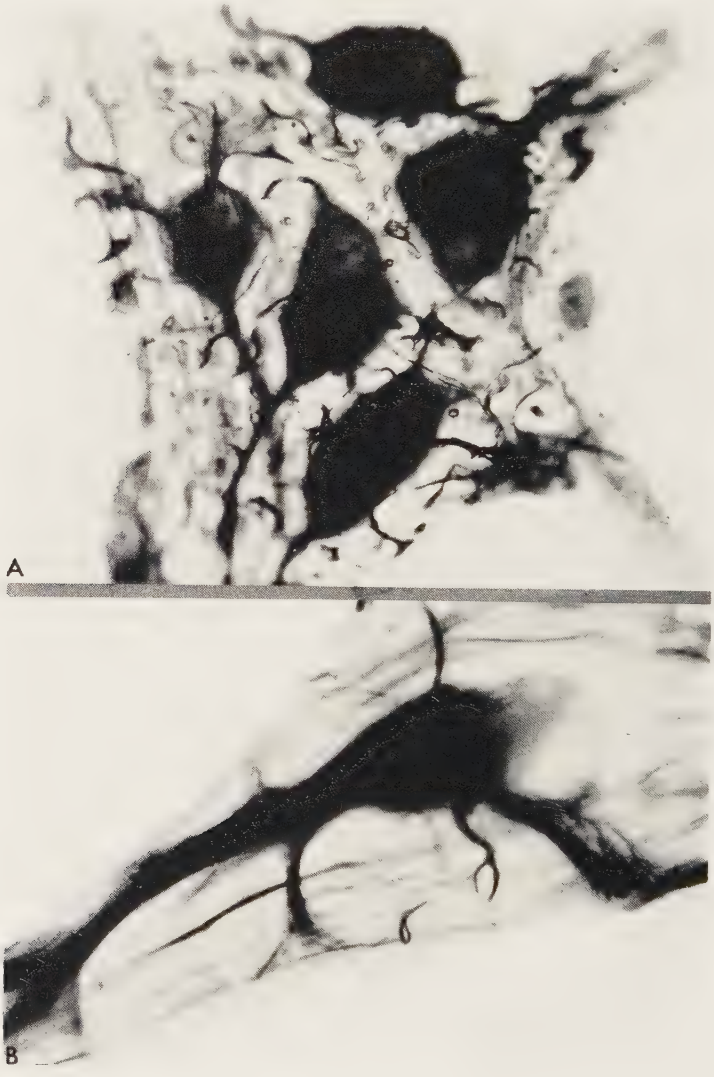


Fig. 19. — Intestin de Tortue. Plexus d'Auerbach. Bielschowsky-Gros.

A (× 550). La préparation montre un grand nombre d'anneaux de type terminal. Il est malheureusement à peu près impossible de savoir ceux qui appartiennent à des dendrites et ceux qui appartiennent à des terminaisons préganglionnaires.

B (× 1 090). On voit ici très clairement un anneau terminant une dendrite.

b) préparations montrant des neurones électivement colorés, quelques fibres et de rares anneaux ou boutons terminaux situés au voisinage immédiat des neurones (fig. 18 *a*), parfois aussi au sein des travées (fig. 17 *b*); ceux-ci peuvent représenter des terminaisons axo-dendritiques, mais cela n'est pas assuré.

En effet, certaines observations faites sur des matériels particuliers incitent à la prudence dans l'interprétation des anneaux isolés dans le

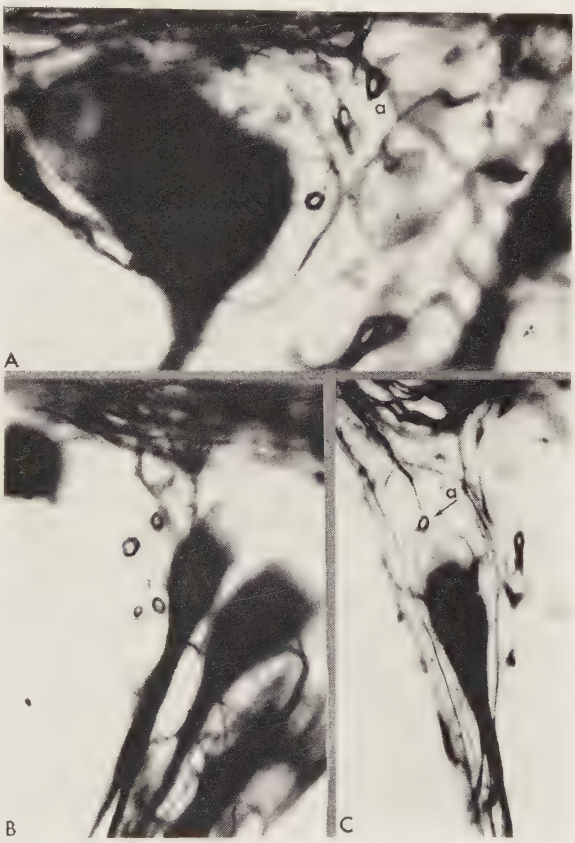


FIG. 20.

Intestin de Tortue. Plexus d'Auerbach. Bielschowsky-Gros.

A (× 960). Groupe d'anneaux au voisinage d'un péricaryon. En *(a)*, l'image suggère qu'un contact s'établit au passage entre un anneau dendritique et une fibre.

B (× 675). Anneaux de type terminal, mais pour lesquels les images précédentes incitent à la prudence dans l'interprétation.

C (× 675). Dans cette figure, l'anneau *(a)* marque la terminaison d'un prolongement venant d'une autre cellule, peut-être d'une fibre préganglionnaire.

plexus d'Auerbach. Ainsi chez la Tortue grecque, certains anneaux sont manifestement de nature dendritique, et non préganglionnaire. Comme ils se trouvent au voisinage de leur péricaryon d'origine, mais que le filament qui les unit à lui peut n'être pas coloré, des confusions sont possibles (fig. 18 *b*, 19 et 20). Sur le même matériel, des dispositions suggèrent fortement l'existence de connexions entre les neurites du plexus et des dendrites qui les enserrent (fig. 21 *b*, 22), sans toutefois qu'il y ait de différenciations caractéristiques comme des anneaux ou des boutons terminaux du côté présynaptique. Il semblerait plutôt

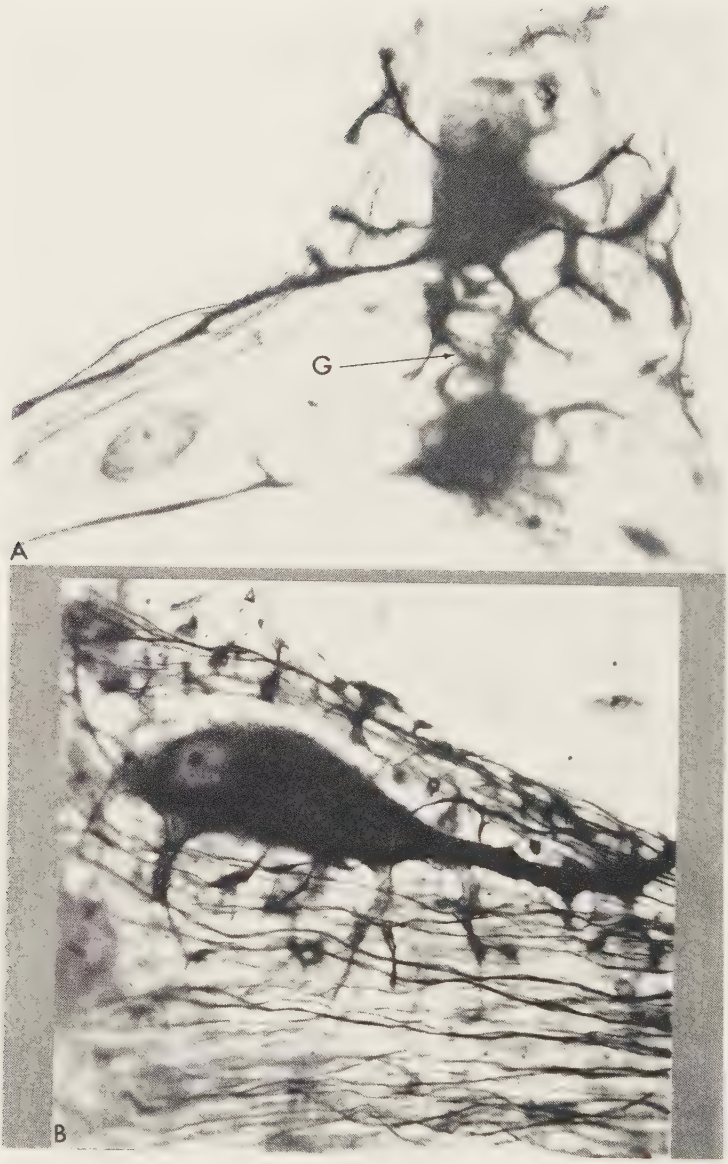


Fig. 21. — Intestin de Tortue. Plexus d'Auerbach. Bielschowsky-Gros.
A (× 720). Glomérule dendritique *(G)* entre deux neurones.
B (× 560). Les dendrites s'insinuent entre les fibres du plexus, suggérant l'existence de synapses « en passant » à ce niveau.

qu'il s'agisse de synapses « en passant », dont Young (1933) avait postulé l'existence dans les ganglions sympathiques des Sélaciens et dont l'existence est suggérée également par certaines images chez les Mammifères (fig. 17 *a*).

Fig. 22. — Dessin de neurones du plexus d'Auerbach d'intestin de Tortue. On voit ici comment les dendrites *(D)* s'insinuent entre les fibres du plexus, suggérant l'existence de contacts « en passant ». (× 700.)

V. — *CONNEXIONS DENDRO-DENDRITIQUES*

Un dernier type de connexions, dont la signification fonctionnelle reste énigmatique, peut également être observé dans les ganglions, où il fut peut-être identifié avant les synapses dans les travaux initiaux de Cajal (1891 *a*).

Il s'agit de connexions dendro-dendritiques, qui se présentent généralement sous la forme de glomérules dendritiques formés par l'enchevêtrement des ramifications ultimes de deux ou plusieurs dendrites. Les glomérules sont, semble-t-il, spécialement bien développés chez l'Homme et les grands Singes d'après les observations de Cajal (1905),

de Castro (1926 *a*, 1932), Kirsche (1954 *a*), ainsi que chez les animaux de grande taille (Godina, 1951).

Pour nous, travaillant généralement sur des animaux relativement petits, c'est dans l'intestin de Tortue que nous avons trouvé les glomérules les plus typiques, de taille d'ailleurs modeste (fig. 21 *a*).

Il semble d'autre part que le glomérule puisse être le siège d'un ensemble complexe de connexions puisque Cajal (1905), de Castro (1932) et récemment encore Babmindra (1963 *b*) ont signalé l'existence d'anneaux terminaux au sein de certains glomérules.

Toutes les observations brièvement rapportées ci-dessus, bien que nous ayant fourni des données précieuses au point de vue de la répartition et de l'aspect des dispositifs terminaux, ne permettaient pas de conclure avec sécurité sur la question essentielle, à savoir celle des rapports entre les membranes limitantes des cellules ou parties de cellules, dont l'observation ne devint possible qu'avec la microscopie électronique. C'est pourquoi les conflits apparemment sans issue dont nous avons parlé dans l'historique ont pu être réglés si rapidement par l'emploi du microscope électronique. Aussi avons-nous estimé qu'une discussion restreinte aux données de la microscopie ordinaire serait sans grand intérêt; par contre, des enseignements pourront être tirés d'une confrontation avec les données de la microscopie électronique, dont nous allons maintenant exposer l'apport.

B. — APPORT DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Les zones synaptiques se repèrent facilement en utilisant les critères définis par les travaux de de Robertis et Bennett (1954 *a*, 1955), de Robertis (1955, 1958, 1959), ainsi que Palade et Palay (1954), puis Palay (1956, 1958), après les observations initiales de Sjöstrand (1953) sur la synapse rétinienne, où les vésicules synaptiques furent d'abord identifiées comme des granules.

Ces critères sont les suivants :

1° Apposition des membranes plasmiques des éléments pré- et postsynaptique, laissant entre eux un espace clair d'environ 200 Å dans les pièces fixées au tétroxyde d'osmium. Cet espace est le *gap* ou *cleft* des auteurs anglo-saxons, que nous nommerons, après Couteaux (1961 *a*), l'intervalle synaptique.

2° Présence de nombreuses vésicules synaptiques dans la partie présynaptique. Ces vésicules ont un diamètre de 300-600 Å.

3° « Epaississement » et « renforcement de la densité » des membranes synaptiques (surtout de la postsynaptique) en certaines régions

limitées de la zone d'apposition, avec accumulation de vésicules synaptiques en face de ces régions. Palay (1958) a émis l'hypothèse que c'est au niveau de ces zones que s'effectue probablement la transmission synaptique. Pour la commodité de l'expression, par référence à cette hypothèse, nous appliquerons à ces régions la dénomination de « zones actives », *étant bien entendu qu'il ne s'agit que d'une formule commode qui, même si elle paraît vraisemblable, ne saurait être prise au pied de la lettre en l'état actuel de nos connaissances.*

En dehors de la présence simultanée des critères énumérés ci-dessus, nous ne pensons pas que l'on puisse parler de synapse. La question, toutefois, mérite d'être discutée particulièrement sous l'angle suivant : peut-il y avoir synapse en l'absence de « zones actives » ?

En ce domaine, il revient de droit au physiologiste d'apporter la solution; encore faut-il qu'il puisse exercer sa prérogative, ce que la la technique ne permet pas encore. Ainsi laissé à ses propres ressources, le morphologiste ne peut répondre que par la négative à cette question, étant bien entendu que nous écartons d'emblée, ici, le cas des synapses dites électriques, comme Bennett et *al.* (1963) et Robertson et *al.* (1964) viennent d'en décrire dans le névraxe des Poissons, qui répondent à des critères tout différents. Ni l'apposition des membranes entre une fibre et une autre fibre ou un péricaryon, ni la présence de vésicules synaptiques, qui existent dans les zones préterminales, ne peuvent à elles seules permettre d'affirmer le caractère synaptique d'un contact en l'absence de tout signe du côté postsynaptique suggérant l'existence d'une coaptation fonctionnelle; ce signe n'existe, en fait, qu'au niveau des « zones actives », et c'est pourquoi nous considérons que c'est la présence simultanée de tous les critères définis plus haut qui marque l'existence d'une synapse.

Sur la base de ces critères, nous exposerons d'abord ce qui concerne les synapses ganglionnaires de la Grenouille, auxquelles nous nous sommes consacré en priorité, après que nous eûmes constaté à quel point les synapses de Mammifères étaient peu favorables à notre étude. Ensuite, nous confronterons les résultats obtenus avec ceux fournis par l'étude de diverses autres synapses ganglionnaires prises dans les diverses classes des Vertébrés.

I. — SYNAPSE GANGLIONNAIRE DE LA GRENOUILLE (RANA ESCULENTA L.) ET DES BATRACIENS

Les synapses des ganglions sympathiques de la Grenouille, extrêmement nombreuses au voisinage de la naissance du prolongement (Pl. XV), présentent, en dehors des caractères généraux mentionnés ci-dessus, des particularités relatives à leurs différentes parties.

1° Zones présynaptiques.

Les vésicules synaptiques sont les constituants les plus caractéristiques des terminaisons (1) présynaptiques. Elles sont limitées par une membrane qui apparaît généralement simple, de 60 Å d'épaisseur après fixation osmiée. Après fixation par le permanganate de potassium, on peut constater qu'elle est du type unit-membrane défini par Robertson (1959, 1964), c'est-à-dire formée de deux couches sombres d'environ 20 Å encadrant une couche claire d'environ 35 Å (Pl. XVII, fig. 2). Elles sont circulaires ou subcirculaires et groupées en amas dense le long des « zones actives », qui furent définies d'abord comme des épaississements des membranes synaptiques (Palay, 1956, 1958); mais Gray (1959) a montré dans les synapses centrales, et ceci se vérifie parfaitement sur notre matériel, qu'aucun épaississement n'est discernable après fixation par le permanganate de potassium, très favorable à la mise en évidence des membranes proprement dites. On est donc en droit de conclure qu'il ne s'agit pas vraiment d'un épaississement de la membrane, mais de la différenciation d'une mince couche de cytoplasme dense collée contre celle-ci.

Dans certaines préparations, notamment après coloration par l'acide phosphotungstique, on trouve, régulièrement disposées le long de la membrane présynaptique, des taches sombres de forme approximativement triangulaire, attachées par leur base à la membrane synaptique (Pl. XIX, fig. 1). La présence de ces taches n'est pas constante, mais fréquente.

Les terminaisons présynaptiques contiennent en outre, en dehors des mitochondries, toujours présentes quoiqu'en quantité variable, d'autres structures : d'abord des vésicules limitées par une membrane simple, comme les vésicules synaptiques, dont le diamètre varie entre 800 et 1 500 Å. Elles contiennent une inclusion centrale dont le diamètre varie corrélativement entre 300 et 700 Å, toutes les valeurs intermédiaires étant possibles sans qu'on puisse dire si elles correspondent aux divers stades d'un phénomène d'évolution cyclique. La densité de l'inclusion centrale varie également, mais il est difficile d'apprécier ce qui revient exactement, dans ce phénomène, aux conditions de coloration. Néanmoins, il semble bien que chez certains individus elle soit particulièrement dense, dans des coupes par ailleurs médiocrement contrastées (Pl. XX, fig. 1). Leur morphologie suggère de les rapprocher des vésicules « de type neurosécrétoire » dont nous avons parlé à propos du péricaryon des cellules ganglionnaires (v. *supra*, p. 456). Elles correspondent au type I de la classification des vésicules dans les

(1) Nous employons ici le mot « terminaison » non dans le sens anatomique strict d'extrémité de la fibre, mais pour toute la zone d'articulation avec l'élément innervé.

fibres du système nerveux autonome proposée par Grillo et Palay (1962).

Dans la position qu'elles occupent à l'extrémité d'une fibre, on est tenté d'attacher de l'importance à l'analogie morphologique qu'elles présentent avec les vésicules contenant une catécholamine telles qu'elles ont été décrites par Sjöstrand et Wetztein (1956), et de Robertis et Vaz Ferreira (1957). Mais les vésicules rencontrées ici ne sont pas modifiées de manière sensible, et notamment ne se vident pas, sous l'action de la réserpine même employée à une dose considérable de façon répétée (dose mortelle : 50 mg/kg, répétée deux ou trois fois), qui entraîne la mort dans les 24 heures après la deuxième ou troisième injection. Cette absence d'action de la réserpine, dûment constatée sur plusieurs expériences (Pl. XX, fig. 2), paraît exclure que le contenu soit une catécholamine, car nous avons vérifié que, chez les mêmes animaux, les vésicules des cellules des surrénales se vidaient en grande partie de leur contenu, selon un processus analogue à celui décrit par de Robertis et Vaz Ferreira. L'action de la réserpine sur les catécholamines chez les Batraciens a été prouvée par ailleurs par Liebecq-Hutter et Bacq (1958).

Nous en arrivons maintenant au second constituant particulier de ces zones présynaptiques; il s'agit de grains denses d'un diamètre de l'ordre de 100 à 200 Å (Pl. XVI et XVIII, fig. 1). Leur forme irrégulière, leur colorabilité par les sels d'uranium et de plomb, même après fixation par le permanganate de potassium, suggère qu'il s'agit de grains de glycogène. D'ailleurs, Pick (1963) et Yamamoto (1963) ont conclu dans ce sens sur la base d'un rapprochement avec les images fournies par coloration sur coupes ordinaires (Pick) ou ultraminces (Yamamoto) par la méthode au P. A. S. d'un matériel digestible par la salive. Mais la preuve véritable ne pourra être apportée que par la digestion directe de ces granules par l'amylase, que nous ne sommes pas encore parvenu à obtenir, peut-être pour des raisons de pénétration insuffisante de l'enzyme dans le milieu d'enrobage. Il est intéressant de noter que Yamamoto (1963) a essuyé le même échec, alors qu'il a pu obtenir la digestion du glycogène cytoplasmique. Dans les synapses centrales des Poissons, des grains très semblables sont considérés également comme du glycogène par Robertson et *al.* (1964).

2° *Les membranes et l'intervalle synaptiques.*

Il résulte des observations faites après fixation au permanganate de potassium que, dans les conditions actuelles de définition des appareils, et avec les techniques usuelles de fixation et de coloration, les membranes synaptiques ne semblent pas présenter de différenciations particulières au niveau de ce type de synapse, contrairement à ce que Robertson et *al.* (1964) ont pu observer dans les synapses où

les membranes pré- et postsynaptiques sont soudées par leur feuillet externe (synapses « électriques »).

L'intervalle synaptique a ici une valeur de 200 Å environ sur pièces fixées au tétroxyde d'osmium, 150-170 Å après fixation par le permanganate de potassium, ce qui évidemment est dû au fait que, par cette dernière technique, on colore une partie plus externe de chaque membrane. Ces mesures s'entendent au niveau des « zones actives », où les membranes sont en général rectilignes et bien tendues, et en conséquence l'espace intermembranaire relativement constant. En dehors de ces zones, il y a des variations très importantes, dont certaines paraissent même systématiques à Van der Loos (1963) dans le cortex des Mammifères. Sur notre matériel nous n'avons pas constaté un tel phénomène.

Au niveau des zones actives se pose en outre la question du contenu de l'intervalle synaptique. Il apparaît le plus souvent vide, ou occupé par une densité diffuse sur les préparations fixées par le tétroxyde d'osmium et colorées par l'acétate d'uranyle ou le plomb, ou après fixation par le permanganate de potassium (Pl. XVII, fig. 1); la présence de structures nettes dans l'intervalle synaptique est exceptionnelle (Pl. XXI, fig. 3 à 6).

Par contre, après coloration par l'acide phosphotungstique, l'intervalle synaptique est généralement occupé par des structures denses. Quoique l'aspect de ces structures varie sensiblement d'un cas à l'autre, on retrouve souvent une ligne discontinue de grumeaux denses situés au quart environ de l'intervalle, du côté de la membrane post-synaptique (Pl. XXI, fig. 3, 5 et 6). D'autres grains denses ou une densité diffuse peuvent occuper le reste de l'intervalle synaptique. Enfin, dans certains cas un système de filaments plus ou moins régulièrement disposés semble unir les deux membranes à travers l'intervalle (Pl. XXI, fig. 4).

3° *Les différenciations postsynaptiques.*

Elles sont limitées aux « zones actives ».

La première est une couche de cytoplasme dense, collée à la membrane postsynaptique comme cela existe du côté présynaptique, l'épaisseur de la couche étant en général nettement supérieure du côté postsynaptique. C'est sa présence qui, à notre avis, comme nous l'avons dit plus haut, marque l'existence d'une synapse.

Mais le trait le plus caractéristique des synapses ganglionnaires de la Grenouille est l'existence, dans un certain nombre d'entre elles, d'une différenciation située plus profondément dans le cytoplasme des neurones. Sur les coupes à peu près perpendiculaires aux membranes synaptiques, elle se présente comme une strate dense parallèle à la membrane postsynaptique et située, sur des coupes d'orientation non précisée, à une distance d'elle pouvant varier entre 250 et 600 Å (Pl. XVI, XVIII, fig. 2 et 3, et XXI, fig. 1 et 2). Le cytoplasme de

toute la région comprise entre la strate et la membrane postsynaptique est toujours d'une densité plus grande que le reste du cytoplasme neuronal. Il arrive que des trabécules denses unissent la strate sous-synaptique à la membrane postsynaptique (Pl. XVIII, fig. 3). L'épaisseur de la strate est toujours à peu près la même, 200 à 300 Å. Par contre, sa longueur peut varier entre quelques dizaines et quelques milliers d'angstrœms : des observations faites sur plusieurs centaines de ces formations, quelques-unes coupées partiellement en série, suggèrent qu'il s'agit d'un disque, parfois un peu déformé en ellipsoïde, dont le diamètre ne semble pas dépasser 0,3 micron. Elle est souvent située dans une petite saillie du cytoplasme neuronal à l'intérieur de la partie présynaptique, et prend alors une forme incurvée (Pl. XVIII, fig. 2). La différenciation sous-synaptique est toujours sensiblement plus courte que la zone active correspondante.

Les observations à fort grossissement (Pl. XXI, fig. 2) n'ont pas permis de discerner de détails structuraux significatifs à l'intérieur de la strate, mais simplement quelques granules denses répartis sans ordre apparent, dont il est impossible de dire s'ils sont des différenciations normales du cytoplasme noyées dans une substance dense, ou des structures néoformées.

La bandelette dense est la forme la plus simple des différenciations sous-synaptiques, et aussi la plus commune. Mais des aspects plus complexes se rencontrent de temps à autre. Ils sont de deux types : il peut s'agir d'un système de grains et courts filaments denses correspondant sans doute à la section de filaments ou tubules inclus dans une matrice légèrement dense (Pl. XVIII, fig. 1, et Pl. XIX, fig. 3) ; dans d'autres cas, la différenciation comporte deux strates parallèles séparées par un espace de 200 à 300 Å environ. La bandelette la plus profonde est la plus courte, de sorte que les deux, vues en coupe axiale, pourraient s'inscrire dans un triangle dont la base serait le segment de la membrane postsynaptique épaissie situé en face de ces bandelettes (Pl. XIX, fig. 2, 3 et 5 ; fig. 23 B). Enfin, dans quelques cas rares, nous avons observé une différenciation de forme plus complexe (Pl. XIX, fig. 4).

Les formations sous-synaptiques ont été reconnues sur des pièces fixées par le formol 10 % tamponné à pH = 7,4 selon Palade, mais ceci uniquement si l'on pratique une coloration secondaire par le tétroxyde d'osmium ou l'acétate d'uranyle, ou les deux successivement, avant l'inclusion; il en est de même après fixation par le glutaraldéhyde à 5 % selon Miller (1962) (Pl. XXI, fig. 3). Par contre, on ne les retrouve pas après fixation par le permanganate de potassium.

Seul un certain nombre de zones actives présentent des différenciations sous-synaptiques. Chez *Rana esculenta*, espèce sur laquelle nos observations ont été de beaucoup les plus nombreuses, la proportion varie en général, selon les individus, entre 10 et 40 % des zones

actives. Nous traiterons dans la discussion des interprétations possibles de ce fait.

L'observation d'une différenciation sous-synaptique dense a été faite sur les divers ganglions de la Grenouille examinés (ganglions lombaires, cervicaux et cœliaque de *Rana esculenta* L.). Elle a été retrouvée chez la Grenouille Rousse (*Rana temporaria* L.), le Crapaud (*Bufo bufo* L.), le Discoglosse (*Discoglossus pictus* Otth), le Pelobate (*Pelobates fuscus* Laur.), ainsi que chez l'Axolotl (var. albinos de la larve néoté-

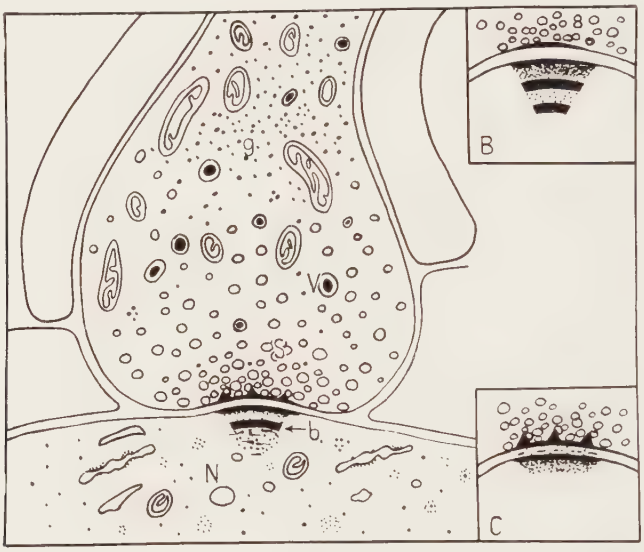


Fig. 23. — Schéma de la synapse ganglionnaire de Grenouille. *S*, vésicules synaptiques; *g*, grains denses (glycogène); *V*, vésicules de type neurosécrétoire; *b*, strate sous-synaptique; *N*, neurone.

B. Schéma d'un double strate sous-synaptique.

C. Schéma d'une « zone active » avec les différenciations denses attachées à la membrane présynaptique et le contenu de l'intervalle synaptique.

nique de *Ambystoma mexicanus* Cope). C'est dire que sa présence semble générale dans le groupe des Batraciens.

L'ensemble des observations rapportées sur la synapse ganglionnaire de la Grenouille est résumé par le schéma figure 23.

4° *Partie expérimentale.*

Diverses expériences ont été tentées dans le but d'obtenir des modifications des zones synaptiques et de tirer par là des informations sur la signification fonctionnelle des organites, en particulier des différenciations postsynaptique et sous-synaptique. Les expériences pharmacologiques (action de la nicotine, du pentaméthonium, de la d-tubocurarine, même à des doses très fortes) se sont révélées dans l'ensemble

décevantes. Il faut d'ailleurs reconnaître que des variations limitées dans le nombre des vésicules synaptiques, par exemple, nécessiteraient un travail statistique énorme pour être établies, de même que la grande variabilité du taux de présence des différenciations sous-synaptiques ne permet pratiquement pas de rendre compte de variations autres que le « tout ou rien ». Une seule expérience du type pharmacologique nous a donné un résultat morphologique très clair. Il s'agit de la formation de rangées de vésicules d'un diamètre de 500 Å environ, exactement dans la position où nous observons habituellement la différenciation sous-synaptique dense, totalement absente chez cet animal (Pl. XXII), Cette grenouille *(Rana temporaria)* avait été préalablement soumise à une injection de d-tubocurarine à très forte concentration (100 mg/kg); elle fut sacrifiée, le troisième jour après cette injection, sans avoir recouvré sa motricité. Cette observation reste isolée, et comme telle ininterprétable pour le moment. Nous n'avons jamais observé chez aucun animal de la même espèce, ou d'une autre, aucune différenciation sous-synaptique semblable à celle-là. Nous ne sommes pas en mesure de dire s'il s'agit d'une anomalie de la différenciation sous-synaptique, ou si l'action de la d-tubocurarine est en quelque façon que ce soit responsable de l'apparition de ces vésicules.

Seules les expériences de section des fibres préganglionnaires ont donné des résultats significatifs et d'interprétation aisée. Pour ces expériences, nous avons toujours utilisé le dernier ganglion sympathique lombaire, relativement volumineux. La section des fibres préganglionnaires a été réalisée d'après les indications de Pick (1957). En bref, on coupe les nerfs spinaux 5, 6, 7, 8, 9 juste à leur sortie de la colonne vertébrale. Dans ces conditions, la grande majorité des fibres préganglionnaires dégénèrent.

Le prélèvement des ganglions dénervés a été fait au bout d'un délai compris entre 1 et 7 jours, les animaux étant maintenus durant cette période à la température du laboratoire (15-20° C). Les modifications apparaissent dans les régions synaptiques au bout de 48 à 72 heures, l'évolution étant très rapide durant cette période critique, et comme toujours dans ce type d'expérience, avec des variations individuelles importantes dans les délais de dégénérescence des fibres.

Les terminaisons présynaptiques sont affectées de deux façons :

1° Altération des structures des aires présynaptiques (vésicules et mitochondries notamment) qui peuvent d'ailleurs prendre deux aspects.

Dans l'un, la fibre préganglionnaire apparaît comme vide avec seulement quelques vestiges estompés des structures préexistantes (vésicules notamment) (Pl. XXIII, fig. 2); dans l'autre au contraire, on rencontre des amas de substance dense, correspondant à une sorte de coagulum d'organites en dégénérescence, où les vésicules apparaissent en clair dans une matière sombre, selon une image en gâteau de miel, comme Birks, Katz et Miledi (1960) en ont vu dans les

dégénérescences de fibres motrices cérébro-spinales de la Grenouille (Pl. XXIII, fig. 1). Il semble probable que les deux types d'aspect coexistent le long d'une même fibre.

2° Séparation des membranes synaptiques entre lesquelles s'interpose une couche de névroglie (Pl. XXIII, fig. 1 et 2). Certaines images suggèrent fortement que le processus est lié à la perte de turgescence de la terminaison présynaptique qu'entraîne la section. Il est probable qu'il n'y a pas de rétraction active de la partie présynaptique, mais substitution par pression de la névroglie qui repousse devant elle la fibre devenue sans turgescence.

La couche de cytoplasme dense postsynaptique et la strate sous-synaptique peuvent persister un certain temps après la rupture du contact synaptique. Cette persistance n'est toutefois pas de longue durée : elle ne paraît pas excéder une journée. Aussi, dès le quatrième jour après la section, nous avons pu observer des aspects de bandelettes fragmentées (Pl. XXIII, fig. 2). Au-delà du cinquième il n'a plus été possible de reconnaître même des vestiges de ces différenciations (1).

II. — AUTRES SYNAPSES GANGLIONNAIRES OBSERVÉES

Comme nous l'avons dit plus haut, nous n'avons consacré qu'un nombre plus restreint d'observations à d'autres synapses ganglionnaires prises dans la série des Vertébrés.

1° Ganglion ciliaire du Poulet.

Comme le suggéraient les images obtenues par les méthodes de la microscopie ordinaire, l'existence de zones synaptiques d'une étendue tout à fait inhabituelle a été confirmée par les micrographies électroniques. Les faits rapportés par nous recoupent pour l'essentiel les conclusions de de Lorenzo (1960) et Szentagothai (1962).

Sur les micrographies électroniques, les synapses se présentent de deux façons :

Dans certains cas, il s'agit de longues terminaisons couvrant d'un seul tenant une partie importante de la surface du neurone ganglionnaire (Pl. XXIV, fig. 1 et 2). Elles correspondent manifestement aux terminaisons calciformes dont nous avons parlé plus haut. Elles comportent néanmoins toujours quelques rameaux secondaires.

Dans les autres cas, de larges secteurs de la surface du neurone sont recouverts d'un enchevêtrement de ramifications terminales et de courtes dendrites endocapsulaires (Pl. XXV, fig. 1). Il est probable

(1) Récemment dans notre laboratoire, Sotelo a pu observer un cas de permanence de telles différenciations 12 jours après section des fibres préganglionnaires.

qu'ils correspondent au deuxième type mentionné plus haut, terminaison en appareil péricellulaire, d'ailleurs plus souvent polaire que vraiment péricellulaire.

Dans le type caliciforme, les zones actives sont distribuées tout le long du contact, avec souvent une distance nettement augmentée entre les membranes à ce niveau. La quantité de vésicules présynaptiques est considérable, et il s'y mêle quelques rares vésicules de type neurosécrétoire (Pl. XXIV, fig. 1).

Dans l'autre type, la zone des contacts synaptiques revêt généralement une grande complexité par suite de l'interpénétration des parties pré- et postsynaptique. Ceci est dû à l'existence de digitations de la terminaison dans le neurone postganglionnaire, bien vues par DE LORENZO (1960), mais qui sont beaucoup moins fréquentes que la pénétration des dendrites endocapsulaires à l'intérieur de la terminaison présynaptique dans laquelle ils se trouvent complètement enfermés à la manière des épines dendritiques vues par GRAY (1959) dans les boutons terminaux des fibres afférentes, au niveau des synapses corticales. Cette disposition accroît évidemment sensiblement la surface de contact synaptique ainsi que le nombre des zones actives (Pl. XXV).

En ce qui concerne le détail des « zones actives », relevons que, sur les coupes vigoureusement colorées, on voit très clairement les taches triangulaires présynaptiques attachées à la membrane, ainsi que diverses structures denses, notamment scalariformes, dans l'intervalle synaptique (Pl. XXV, fig. 2). Enfin, nous avons noté quelques rares fois l'existence d'une strate dense qui pourrait passer pour homologue de celle des synapses ganglionnaires des Batraciens, aspect récemment retrouvé par KŒNIG (1964); dans tous les cas, il s'agissait de cellules dont les axones avaient été coupés (section des nerfs ciliaires).

Un curieux phénomène d'inversion des contrastes a été relevé au niveau des terminaisons présynaptiques de certains neurones. L'ensemble de l'aire présynaptique se présente comme une masse très sombre, au sein de laquelle des vésicules peuvent être discernées en clair, tassées les unes contre les autres comme les alvéoles d'un nid d'abeilles (Pl. XXVI, fig. 2). De tels aspects ont déjà été figurés par GRAY (1961) dans le cervelet. Ils rappellent beaucoup ceux que l'on rencontre au cours des phénomènes de dégénérescence wallérienne, comme nous en avons trouvé notamment dans les ganglions de Grenouille (v. *supra*) et dans le même ganglion ciliaire (Pl. XXVI, fig. 1). On ne saurait dire actuellement s'il s'agit du début d'un phénomène de dégénérescence, les autres organites de la synapse, notamment les mitochondries et les zones actives, paraissant normaux. Il pourrait s'agir simplement d'états fonctionnels différents.

Nous avons pratiqué quelques sections du nerf oculomoteur juste au ras de la paroi osseuse de la cavité orbitaire, et cela nous a permis de constater l'extrême rapidité des phénomènes de dégénérescence dans ce ganglion. Au bout de 24 heures déjà, les transformations des aires

présynaptiques sont profondes (Pl. XXVI, fig. 1); en maints endroits, le contenu de la terminaison devient extrêmement dense. On y reconnaît cependant fort bien l'apparition de nombreux filaments, phénomène déjà signalé par Gray (1964 *b*) dans la dégénérescence des terminaisons dans le cerveau. Les zones actives sont, dans ce cas, encore identifiables en certaines régions au moins. Dès 48 heures après la section, la plupart des contacts synaptiques sont rompus et la dégénérescence très avancée.

2° *Varia.*

Quelques observations, faites sur une jeune Roussette (*Scyliorhinus canicula* L.) de 14 cm et sur le Lézard vert (*Lacerta viridis* Laur.), nous ont permis de voir des synapses surtout axodendritiques dans le premier cas, axosomatiques dans le second, dont la morphologie ne comporte aucune particularité notable (Pl. XXVII).

Nous nous arrêterons un peu plus longuement au cas des Mammifères, chez lesquels nos observations concernent le ganglion cervical supérieur du Rat, divers ganglions du Cobaye, du jeune Lapin et du Chat, ainsi que le plexus d'Auerbach de la Souris, du Rat et du Cobaye.

Dans le cas du ganglion cervical supérieur du Rat, nous avons noté dès 1957 que les synapses axosomatiques semblaient manquer totalement; nous avons pu depuis nous convaincre du bien-fondé de cette appréciation, confirmée encore récemment par Elfvin (1963). Depuis, nous avons pu trouver les synapses dans ce ganglion au niveau des dendrites; elles sont remarquables par l'exiguïté de chaque contact synaptique, souvent inférieur à 1 micron (Pl. XXVIII, fig. 2 et 3).

L'ultrastructure est très comparable à celle des synapses axodendritiques du système nerveux central, telles qu'elles ont été décrites par Gray (1959). On y trouve notamment les différenciations présynaptiques en forme de taches triangulaires sombres, qui se voient ici fort bien sans faire intervenir la coloration par l'acide phosphotungstique (Pl. XXVIII, fig. 1). Des vésicules de type neurosécrétoire, comme celles que Hager et Tafuri (1959 *a*) ont observées au niveau du plexus d'Auerbach, ainsi que des grains denses (glycogène), ces derniers peu abondants, sont également présents dans la région préterminale (Pl. XXIX, fig. 3). Dans tous les ganglions que nous avons observés, les synapses axodendritiques sont en nombre dominant. Toutefois, dans le ganglion cœliaque du Cobaye, les synapses axosomatiques ne sont pas rares (Pl. XXVIII, fig. 4). Par contre, au niveau du plexus d'Auerbach, il semble que les synapses axosomatiques dominent (Pl. IX et XXX, fig. 1). C'est le lieu de rappeler que de nombreuses fibres sont apposées à la surface des neurones comme dans un contact synaptique, mais sans zones actives. C'est là, selon notre expérience, une disposition propre au plexus d'Auerbach et de Meissner dans le SNA.

En règle générale, il n'y a pas de différenciation sous-synaptique. Toutefois, nous avons rencontré un aspect dans le ganglion cœliaque du Cobaye susceptible d'une telle interprétation (Pl. XXIX, fig. 3).

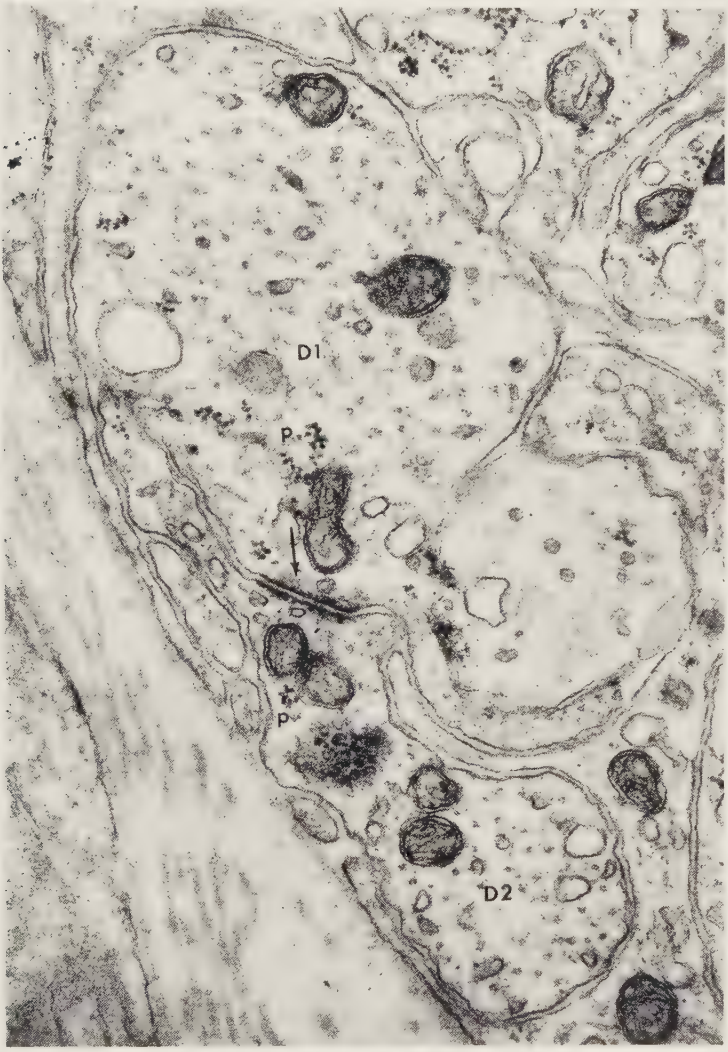


Fig. 24. — Ganglion sympathique du Lapin (× 38 500). La flèche indique un contact entre les dendrites D1 et D2. A ce niveau, il y a un « renforcement » marqué des membranes tout à fait comparable à ce qui existe au niveau des synapses, mais aucune accumulation de vésicules de type synaptique. La présence de grains de Palade *(p)* dans D1 et D2 exclut qu'il puisse s'agir d'axones.

Autres connexions. — Dans les ganglions de Mammifères, nous avons observé des « renforcements de membranes » analogues à ceux que l'on trouve au niveau des synapses (Pl. XXX, fig. 2 et 24),

mais entre des structures dont aucune des deux ne peut être de nature axonique si l'on admet que la présence de grains de Palade permet d'exclure cette éventualité, ce qui ressort d'innombrables observations et se trouve parfaitement confirmé par les résultats de Droz et Leblond (1963) sur la synthèse des protéines dans les cellules nerveuses. Ceci dit, leur identification exacte ne va pas sans problème. Il nous a semblé qu'elles étaient le plus souvent de nature dendritique, donnant des contacts dendro-dendritiques ou dendro-somatiques. On ne peut cependant exclure que, dans certains cas, la névroglie ne participe à des contacts glio-dendritiques, glio-somatiques ou glio-gliaux comme Robertson et *al.* (1964) en ont décrit dans le système nerveux central des Poissons.

C. — DISCUSSION

Nous envisagerons maintenant la confrontation des faits observés et rapportés ici avec ce qui a été vu par d'autres auteurs concernant l'ultrastructure des synapses soit dans le système nerveux autonome, soit dans le système nerveux central. Puis nous procéderons à une confrontation plus large avec les données fournies par la microscopie ordinaire.

I. — DISCUSSION RELATIVE AUX ULTRASTRUCTURES SYNAPTIQUES

En guise d'introduction, rappelons l'excellence des conditions de fixation que l'on peut réaliser sur les ganglions de la Grenouille. Ces pièces, dont une dimension est de l'ordre de 0,5 mm, sont directement accessibles au fixateur par toutes leurs faces. Elles sont pénétrées par celui-ci, qui est à peu de chose près isotonique au milieu intérieur de la Grenouille, dans un délai de 2 à 3 minutes : la coloration interne brune en fait foi. Elles sont prélevées et débitées en morceaux alors qu'elles sont déjà parfaitement stabilisées.

1° Différenciations présynaptiques.

Les vésicules synaptiques, que les études biochimiques de Gray et Whittaker (1960, 1962) et de de Robertis, Pellegrino de Iraldi, Rodriguez de Lorez Arnaïz et Salganicoff (1961), de Robertis, Rodriguez de Lorez Arnaïz et *al.* (1963) affirment être le support de l'acétylcholine des terminaisons, sont actuellement bien connues du

point de vue morphologique, mais leur origine reste obscure. Comme leur membrane présente la disposition caractéristique en trois couches (*unit-membrane* de Robertson), on a voulu y voir une différenciation du réticulum endoplasmique par l'intermédiaire des neurotubules. Le fait que ces derniers ne soient pas mis en évidence par la fixation au permanganate de potassium rend cette hypothèse peu vraisemblable, mais l'origine directe à partir du réticulum endoplasmique reste très plausible.

Récemment, plusieurs auteurs, Smirnov, Davydova et Diachkova (1964), Good (1964), ont vu l'origine des vésicules synaptiques dans les mitochondries, qui s'ouvriraient et libéreraient des vésicules formées par fragmentation des crêtes. Ces images paraissent plutôt devoir être interprétées comme des coupes tangentielles de mitochondries pourvues de crêtes tubulaires, qui peuvent s'observer en bien d'autres points qu'au voisinage des vésicules synaptiques.

Une nouvelle hypothèse vient d'être formulée par Birks (1964), étayée par des arguments expérimentaux. Les vésicules synaptiques se formeraient à partir de vésicules de pinocytose; en effet, après avoir injecté à un animal une solution contenant des grains d'oxyde de thorium, Birks retrouve certains de ces grains dans les vésicules synaptiques des terminaisons motrices, ainsi que dans certaines parties du réticulum endoplasmique des cellules nerveuses et musculaires. Gray (1964 *a*) a pour sa part rencontré des images de formation de vésicules de pinocytose au niveau de boutons terminaux de synapses centrales qui s'interpréteraient fort bien selon cette hypothèse.

Ce problème ne peut être dissocié du problème plus général de la signification des images de vésicules collées à la membrane présynaptique ou s'ouvrant dans l'intervalle synaptique. De Robertis (1958, 1964), à partir d'images semblables à celles de Birks, admet qu'il s'agit de l'ouverture de vésicules synaptiques qui se vident de leur contenu dans l'intervalle synaptique. Comme toujours, il est bien difficile de déduire un processus dynamique d'images fixes, au demeurant peu fréquentes selon notre expérience. L'hypothèse de Birks, soutenue de faits expérimentaux, souligne bien la fragilité de celle de de Robertis; elle permet de mieux comprendre, en particulier, que les images de vésicules s'ouvrant dans l'intervalle synaptique puissent se voir souvent en dehors des zones actives. Néanmoins, de nouvelles preuves expérimentales devront être apportées avant qu'on puisse la considérer comme établie.

Nous n'avons point de fait nouveau à verser au dossier de l'origine des vésicules synaptiques, sinon que les images de pinocytose ne sont point fréquentes sur notre matériel dans cette région. Certaines observations suggèrent, par contre, que les vésicules synaptiques pourraient se multiplier par bipartition ou se former par bourgeonnement à partir du réticulum endoplasmique (Pl. XVIII, fig. 1).

A propos de la libération de médiateurs chimiques, quelques auteurs

ont admis non seulement l'ouverture des vésicules dans l'intervalle synaptique, mais une sorte de fonte momentanée et localisée des membranes synaptiques, livrant passage aux organites ou du moins aux substances présynaptiques (Davydova, 1964; Smirnov, Davydova et Diachkova, 1964). Bien que des preuves formelles soient difficiles à apporter dans ce domaine, il nous paraît plus vraisemblable qu'il s'agit de coupes tangentielles dues à des changements d'orientation parfois très localisés, donnant des images où la membrane s'estompe, qu'on trouve en bien d'autres points de la surface de la cellule.

Les premières descriptions (Palay, de Robertis) ont insisté sur la présence de mitochondries dans les boutons terminaux à côté des vésicules synaptiques. Effectivement, elles sont généralement présentes, toutefois en quantité très variable. Chez la Grenouille, où les terminaisons sont de grande dimension, il y a généralement une stratification caractéristique des organites dans la terminaison. En particulier, les mitochondries et les grains supposés de glycogène occupent une zone préterminale séparée du contact synaptique par la zone des vésicules synaptiques (Pl. XXII). Les mêmes constituants se retrouvent dans les synapses des Mammifères, mais la stratification des divers organites est moins nette, peut-être simplement parce qu'ils sont en quantité beaucoup moindre. Dans d'autres synapses, comme celles du Poulet, si les mitochondries sont abondantes, le glycogène est à peu près complètement absent, malgré la taille énorme des terminaisons.

Dans la mesure où Robertson (1964) a également décrit des accumulations importantes de grains denses qu'il interprète comme du glycogène dans les synapses centrales de Poissons et dans la mesure où nous en avons rencontré beaucoup chez la Grenouille et le Lézard, mais très peu chez les Mammifères (où l'on n'en voit guère non plus dans les synapses centrales), il semble que la présence de glycogène présynaptique en quantité importante soit assez caractéristique des Poïkilothermes.

Quant au dernier constituant, les vésicules de type neurosécrétoire, elles sont également présentes dans toutes les synapses, en quantité variable. Leur nature reste jusqu'à présent énigmatique. Le fait que la réserpine soit sans action sur elles semble indiquer, nonobstant une certaine analogie de forme, qu'elles sont tout à fait différentes des vésicules observées dans la surrénale et contenant des catécholamines. Leur morphologie est également assez semblable aux vésicules que nous avons observées dans le cytoplasme des neurones postganglionnaires, qui se forment dans l'appareil de Golgi et paraissent jouer un rôle dans l'apparition des lysosomes (Pl. VI et VII, fig. 1). Des vésicules semblables se rencontrent également dans le prolongement des cellules ganglionnaires (Pl. V, fig. 2; Fig. 5), ce qui suggère que dans ce neurone elles migrent vers la périphérie. Dans ces conditions, il ne semble pas impossible que les vésicules des fibres préganglionnaires aient une origine homologue, c'est-à-dire se forment dans les péri-

caryons médullaires et migrent dans les fibres préganglionnaires. De toute façon, on ne saurait être trop circonspect à propos de la signification des vésicules de ce type, qui cachent manifestement, sous une morphologie semblable, des significations fonctionnelles variées.

Des recherches récentes utilisant la fluorescence pour la mise en évidence des catécholamines ont amené Norberg et Hamberger (1964) et Hamberger, Norberg et Sjöqvist (1964) à affirmer l'existence de terminaisons préganglionnaires adrénergiques dans les ganglions. Rien jusqu'à présent ne permet de soutenir cette hypothèse dans le contenu des terminaisons, les vésicules à inclusion centrale dense (v. p. 461) n'existant que dans le soma des neurones et les dendrites.

Les substances adhérant à la membrane présynaptique et se présentant comme des taches triangulaires denses assez régulièrement disposées le long du contact synaptique sont semblables à celles que Gray (1959, 1963) a décrites dans les synapses centrales et médullaires des Mammifères. On a pu penser que ces taches sombres ne représentaient qu'un artefact du type image de fuite correspondant à la précipitation d'une substance diffusant à partir des vésicules au moment de la fixation. Mais la régularité de leur distribution, montrée par Gray (1963) au niveau de la moelle épinière, et que nous avons retrouvée, de façon moins nette il est vrai, sur notre matériel, nous paraît néanmoins un argument suffisant pour les reconnaître comme des structures véritables (Pl. XIX, fig. 1, 2 et 3; Pl. XXV, fig. 2; Pl. XXVIII).

Dans le cas des synapses ganglionnaires de la Grenouille, ces taches denses ne sont bien mises en évidence que par la coloration à l'acide phosphotungstique. Certains ont récusé la valeur de cette structure à cause de cela : l'acide phosphotungstique, colorant à grosse molécule (P. M. 4780), donnerait naissance à des images fallacieuses par empâtement de certaines structures. Cet argument apparaît bien théorique, car on peut très bien colorer de cette façon des structures fines (comme les gliofilaments ou les neurofilaments) sans qu'elles apparaissent plus grosses qu'avec les autres colorations (fig. 5). S'il n'est pas niable que l'acide phosphotungstique donne en général des images moins flatteuses à l'œil que les sels de plomb par exemple, cela ne semble pas suffisant pour contester l'intérêt de ce qu'il met en évidence. D'ailleurs dans les ganglions sympathiques de Mammifères, le renforcement des contrastes par l'acétate d'uranyle ou les sels de plomb suffit parfaitement à mettre en évidence la structure en question (Pl. XXIX, fig. 1, 2 et 3).

En ce qui concerne la signification de ces taches denses, Gray (1964 *a*) a récemment émis l'hypothèse qu'elles pourraient représenter l'agglutination de structures en bâtonnet ou en crochet provenant des vésicules synaptiques, toujours très nombreuses au voisinage. Nous n'avons pas trouvé dans nos images beaucoup d'arguments en faveur de ce point de vue.

2° *L'intervalle synaptique.*

La valeur de l'intervalle synaptique ne montre pas de différence importante entre les divers matériels considérés. Elle reste de l'ordre de 150 à 200 angstrœms; elle donne parfois l'impression d'être un peu supérieure au niveau des zones actives, mais la différence ne semble pas excéder une vingtaine d'angstrœms et, de plus, elle n'est pas générale.

Comme pour les taches présynaptiques, l'aspect de l'intervalle synaptique dépend dans une large mesure des colorations employées. Ainsi, DE ROBERTIS, PELLEGRINO DE IRALDI et *al.* (1961), DE ROBERTIS (1964), VAN DER LOOS (1963), DAVYDOVA (1964) ont observé dans divers encéphales, grâce à la coloration par l'acétate d'uranium, un ensemble de filaments assez régulièrement disposés, unissant les membranes à travers l'intervalle synaptique, formant une structure scalariforme; d'autre part, l'acide phosphotungstique, utilisé par GRAY (1959, 1963), met en évidence des substances denses condensées notamment en une ligne dense irrégulière proche de la membrane postsynaptique. Comme nous l'avons dit dans les descriptions (Pl. XXI, XXV et XXVIII), le second aspect surtout se rencontre dans les synapses ganglionnaires de la Grenouille, les deux dans le ganglion ciliaire du Poulet. Bien des facteurs peuvent jouer dans l'obtention de l'un ou l'autre de ces aspects : fixation, nature du colorant, pH, extraction de certaines substances par le fixateur ou le colorant, etc.; mais le fait que les aspects obtenus appartiennent toujours à l'un de ces deux types (parfois partiellement), impose l'idée qu'il ne s'agit pas de la précipitation faite au hasard d'un matériel normalement dispersé dans l'intervalle synaptique, mais qu'ils traduisent une architecture qui semble comporter deux composantes essentielles : des filaments unitifs verticaux, qui peuvent sans doute être rompus en diverses occasions au cours du traitement des pièces; d'autre part, un matériel disposé dans un plan horizontal qui pourrait présenter une certaine analogie, d'après ses affinités colorantes, avec les membranes basales.

D'autre part, le système intermembranaire se maintient un certain temps après le début de la dégénérescence par section des fibres préganglionnaires (Pl. XXVI, fig. 1), et cela montre qu'il ne traduit pas simplement un aspect transitoire lié à l'activité de la synapse. Il ne disparaît qu'avec la rupture du contact synaptique.

Il y a tout lieu de penser que cette architecture complexe est responsable de l'adhésivité particulière des membranes au niveau des synapses, connue de longue date pour la synapse myoneurale, qui vient d'être montrée au niveau des synapses interneuronales par DE ROBERTIS, PELLEGRINO DE IRALDI et *al.* (1961) et GRAY et WHITAKER (1960, 1962) au cours de l'isolement des zones synaptiques par ultracentrifugation différentielle. Dans ces expériences, on voit que la membrane postsynaptique reste attachée à la terminaison pré-

synaptique après les broyages destinés à disloquer le morceau de cerveau prélevé.

Considérant la valeur de l'intervalle synaptique, souvent un peu supérieur à la normale, la rectitude et l'adhésivité des membranes, la présence d'une couche de cytoplasme dense au bord interne de chaque membrane synaptique au niveau des zones actives, on est amené à remarquer, comme l'a fait Gray (1959), qu'il s'agit là de caractères de desmosomes. On pourrait en conclure, non sans vraisemblance, que les zones actives sont de simples dispositifs d'accrochage, comme sont par exemple les stries scalariformes du myocarde. On notera cependant que certains caractères des desmosomes, comme les tonofibrilles, manquent et qu'il y a une asymétrie entre les membranes pré- et postsynaptiques de la zone active. Ces différences nous poussent à conclure que les analogies soulignées plus haut entre zones actives et desmosomes relèvent probablement d'un simple phénomène de convergence.

En ce qui concerne la signification des « zones actives », le choix même de ce terme indique que nous avons fait nôtre l'hypothèse de Palay (1958). Il nous paraît très probable que ces zones représentent les zones privilégiées où se fait réellement la transmission synaptique, bien qu'on ne soit pas encore arrivé à mettre en évidence une quelconque particularité morphologique de la membrane proprement dite en rapport avec cette propriété spéciale.

3° *Les différenciations postsynaptiques et sous-synaptiques.*

Un premier point d'importance est établi par les expériences montrant la permanence des différenciations après décollement des membranes synaptiques au niveau des zones actives (Pl. XXIII). Cette permanence exclut en effet sans ambiguïté que ces aspects puissent être dus à la diffusion d'une substance qui se ferait à partir des vésicules synaptiques au moment de la fixation, suivant le classique processus des images de fuite. D'autre part, l'expérience établit de façon non moins certaine que l'intégrité de la synapse est nécessaire au maintien durable de ces différenciations.

D'autre part, nos observations soulignent l'analogie de nature existant entre la couche de cytoplasme postsynaptique dense et la strate sous-synaptique, qui se comportent exactement de la même façon sous l'action des fixateurs, c'est-à-dire qu'elles sont bien mises en évidence par le tétroxyde d'osmium ou les aldéhydes (formol, glutaraldéhyde); dans ce dernier cas cependant, une osmication ou une coloration des pièces est nécessaire pour avoir un contraste suffisant. Par contre, aucun épaississement des membranes et aucune différenciation sous-synaptique ne sont visibles après fixation par le permanganate de potassium, ce qui exclut évidemment qu'elles soient de même nature chimique que les membranes.

On a pu penser à rapprocher la strate sous-synaptique du *spine-apparatus* décrit par Gray (1959) dans les épines dendritiques du cortex. En réalité, une étude plus complète de cet organite (Gray et Guillery, 1963) a montré qu'il n'est pas lié aux zones synaptiques.

Pour ce qui est plus particulièrement de la strate sous-synaptique, nous avons dit qu'elle n'existe que dans un nombre limité de contacts synaptiques, environ 10 à 40 % des zones actives chez *Rana esculenta* selon les individus. Ce fait est a priori susceptible de diverses interprétations : il peut s'agir d'une différenciation transitoire, peut-être cyclique, correspondant à un état fonctionnel particulier de la synapse. Dans ce cas, il ne semble pas que ce phénomène puisse être de période courte, puisque la différenciation persiste plusieurs jours après section des fibres préganglionnaires, donc cessation de tout stimulus. Mais on peut également penser qu'il s'agit de deux types de synapses bien distincts. Dans cette optique, on remarquera que les synapses à strate sous-synaptique sont toujours axosomatiques, et jamais sur le prolongement où pourtant les contacts synaptiques sont nombreux. Etant donné que les terminaisons proviennent toutes de la fibre spirale, il faudrait alors rapporter l'origine de la strate sous-synaptique à une réactivité du neurone différente selon les régions, fait dont la signification reste actuellement énigmatique.

4° *Autres connexions.*

Dans son travail sur le ganglion cervical supérieur du Chat, Elfvin (1963) a établi, grâce aux coupes sériées, que les dendrites pouvaient entrer en contact les unes avec les autres, et il a observé un léger épaississement des membranes à ce niveau.

Nos observations dans ce domaine restent préliminaires. Au point de vue physiologique, rien n'est établi concernant ce type de contact dans les ganglions. Le premier point essentiel sera de s'assurer, dans le cas des contacts dendro-dendritiques ou axo-dendritiques, s'il s'agit bien de contact entre deux cellules différentes, ce qui n'est pas évident pour des contacts souvent endocapsulaires. Les implications physiologiques seraient évidemment tout à fait différentes dans les deux éventualités.

II. — DISCUSSION GÉNÉRALE

Le premier point est évidemment de confronter les faits que nous venons d'exposer avec tout ce qui a été apporté depuis longtemps par les méthodes électives, et de vérifier comment l'ensemble peut être réuni en un tout harmonieux et quels éléments de réponse sont fournis par les études ultrastructurales sinon à toutes les questions depuis longtemps pendantes, du moins à nombre d'entre elles.

Il faut d'abord évaluer dans quelle mesure il y a correspondance entre les images de terminaisons (anneaux, boutons, etc.) fournies par les méthodes électives et les terminaisons observées au microscope ordinaire. Par exemple, dans le cas de la Grenouille, les images fournies par les imprégnations argentiques sont pauvres en boutons terminaux, alors que les préparations obtenues par le bleu de méthylène présentent beaucoup plus de renflements pouvant passer pour des terminaisons (fig. 9). Fedorow et Matwejewa (1935) ont soutenu que cette différence d'aspect entre préparations colorées par le bleu de méthylène et par l'argent est due à la fréquence des artefacts dans les préparations colorées postvitalement, dans lesquelles la plupart des renflements terminaux ou subterminaux ne correspondraient pas à des synapses.

La confrontation avec les données fournies par le microscope électronique montre d'emblée que, nonobstant les arguments théoriques de Fedorow et Matwejewa, ce sont les préparations au bleu de méthylène qui traduisent le mieux la réalité, car les contacts synaptiques, nombreux et de grande dimension (jusqu'à 5 microns), correspondent tout à fait par leur nombre et leur disposition aux renflements localisés que colore le bleu de méthylène. Les micrographies électroniques montrent, en outre, que le contact synaptique n'est pas continu tout le long de la fibre spirale; ce sont les renflements qui seuls représentent les zones synaptiques. Les diamètres des fibres sont fréquemment dans le rapport de 1 à 3 ou 4 entre les régions synaptiques et les autres.

Majorow (1957, 1959, 1960 *a*, *b*) a montré la possibilité de variations cycliques *in vivo* dans l'aspect des synapses des microganglions de la vessie urinaire de la Grenouille étudiés en contraste de phase ou en coloration vitale, et il pense que les irrégularités de la coloration par l'argent sont dues à l'existence de phases argyrophobes dans le cycle fonctionnel des terminaisons.

Une autre explication, ou tout au moins une explication à une autre échelle, a été mise en avant par Boycott, Gray et Guillery (1960), puis Gray et Guillery (1961), pour rendre compte du manque d'argyrophilie de nombreuses terminaisons nerveuses. L'argyrophilie serait liée à la présence de neurofilaments dans les terminaisons. Ceci paraît bien s'appliquer au cas de la Grenouille, où effectivement les formations filamenteuses sont rares dans les terminaisons nerveuses, ce qui expliquerait la pauvreté en anneaux des imprégnations argentiques. Par contre, dans les mêmes préparations, le prolongement unique du neurone, riche en structures tubulaires et filamenteuses (Pl. V, fig. 2; Fig. 5), est généralement assez bien coloré. Naturellement, si la présence de ces structures est une condition *sine qua non*, bien d'autres facteurs techniques conditionnent la réussite des imprégnations argentiques.

De façon générale et compte tenu de l'exiguïté des champs et de la minceur des coupes, il n'est pas douteux que les micrographies électro-

niques montrent un nombre de synapses beaucoup plus considérable que ne le font les imprégnations argentiques les mieux réussies, sans doute pour les raisons que nous venons de voir, sauf peut-être sur certains matériels privilégiés (l'Homme par exemple), pour lequel l'étude ultrastructurale n'a pas encore été faite de ce point de vue, et qui semble spécialement riche en anneaux et boutons terminaux d'après la littérature (v. en particulier Cajal, 1905; de Castro, 1932, et Kirsche, 1954 *b*, 1958). Cependant, sur les matériels que nous avons pratiqués personnellement, il y a une assez bonne correspondance entre microscopie ordinaire et microscopie électronique. Ainsi cette dernière a montré que des matériels réputés difficiles pour les imprégnations argentiques, comme le ganglion cervical supérieur du Rat, ont en effet des terminaisons de très faible dimension (Pl. XXVIII, fig. 3 et 4), et groupées dans certaines régions du ganglion. Par contre, il semble que certaines méthodes récentes, préconisées pour la mise en évidence des synapses, donnent des résultats passablement optimistes quant au nombre de terminaisons axosomatiques, quand on les confronte avec la rareté de ce type de terminaison au microscope électronique (Minker et Koltai, 1962; Jabonero, Fabra et *al.*, 1961).

En ce qui concerne les terminaisons en massues géantes de plusieurs microns décrites par divers auteurs après Cajal (1905), et encore récemment par Kirsche (1955 *a*) Babmindra (1963 *c*), rien d'équivalent n'a été retrouvé à l'échelle ultrastructurale. Il est vrai que leur nature présynaptique peut être discutée, et qu'on ne les trouve pas dans tous les matériels.

Pour ce qui est de la situation des synapses, on se doutait depuis longtemps qu'elles pouvaient être terminales, subterminales ou « en passant ». Dans son étude du ganglion de Chat sur coupes sériées, Elfvin (1963) a montré que la même fibre peut donner plusieurs synapses successives. Des coupes heureuses donnent la preuve directe de l'existence de cette disposition (Pl. XXIX, fig. 2).

La répartition des synapses, tantôt axosomatiques, tantôt axodendritiques, est très variable d'un matériel à l'autre. Sans parler du cas exceptionnel du ganglion ciliaire du Poulet, chez la Grenouille elles sont presque toujours de grande taille et pour une part axosomatiques, pour une part sur le prolongement de la cellule ganglionnaire. Par contre, dans le ganglion cervical supérieur du Rat, du Lapin, du Cobaye et du Chat, elles sont presque toutes axodendritiques et de petite taille. Mais dans le ganglion cœliaque du Cobaye, il y a un nombre important de synapses axosomatiques et plus encore au niveau du plexus d'Auerbach. Dans le cortex cérébral, Gray (1959) a distingué deux types de synapses (I et II) en fonction de la longueur de la zone active par rapport à celle de l'ensemble du contact, de l'épaisseur de la couche postsynaptique dense, de la valeur de l'intervalle synaptique et de la nature axodendritique ou axosomatique des synapses. Il ne semble pas qu'une telle distinction, peut-être en rapport avec l'existence de synapses excitatrices et d'autres inhibi-

trices, puisse être faite au niveau des synapses ganglionnaires, dont la localisation varie considérablement d'un matériel à l'autre, et est parfois exclusivement axodendritique ou axosomatique, et dont les caractères participent des deux types définis par Gray.

En conclusion de cet examen de la morphologie des synapses ganglionnaires, on rappellera pour mémoire que les conceptions réticularistes d'une part, celles qui faisaient jouer à la névroglie un rôle d'intermédiaire dans la transmission d'autre part, sont définitivement écartées. Il est curieux de constater que, abstraction faite des arguments physiologiques et des résultats expérimentaux tirés de l'étude des dégénérescences, la microscopie ordinaire, sur les faits de pure observation, eût dû conclure à la continuité entre terminaisons et neurones, puisque la distance qui les sépare au niveau des synapses n'est que de 200 angstrœms environ, donc totalement invisible au microscope ordinaire. C'est un paradoxe que seule l'existence de divers artefacts (rétraction, non coloration du neuroplasme, etc.) ait permis de donner une illustration fallacieuse à une théorie vraie.

Le trait essentiel qui se dégage de l'ensemble des observations exposées et discutées ici est certainement l'unité morphologique remarquable de la structure des synapses ganglionnaires dans la série des Vertébrés (seuls les Téléostéens n'ont pas été observés), et l'identité de cette structure avec celle des synapses du système nerveux central. En particulier, on ne saurait trop insister sur le caractère absolument général de l'existence des « zones actives » qui apparaissent ainsi comme le trait structural caractéristique de la synapse interneuronale à transmission chimique. Comme leur nombre apparaît grossièrement proportionnel à l'étendue des zones synaptiques, cela conserve son intérêt, en la transposant, à la notion de synapses à grand champ et à petit champ de transmission proposée par Kirsche (1954 *b*). Il semble bien, en effet, que certains ganglions fonctionnent avec un nombre considérable de zones actives, alors que d'autres en ont moins. Mais ce n'est encore là qu'une impression, que des études statistiques longues et difficiles pourront seules confirmer.

Est-ce à dire que l'unité de structure des synapses ganglionnaires, indiscutable à une certaine échelle, ne laisse point place à une certaine diversification en fonction de certains détails ?

Nous avons signalé déjà des différences importantes dans le contenu en grains denses (probablement de glycogène), lequel semble beaucoup plus abondant chez les Poïkilothermes que chez les Homéothermes. D'autres espèces devront être étudiées avant de pouvoir affirmer la généralité de ce fait qui s'étend sans doute au système nerveux central.

Mais surtout, nous avons montré dans le groupe des Batraciens l'existence d'une différenciation sous-synaptique dans une proportion variable, mais jamais négligeable, de synapses.

Sa présence, si étroitement dépendante de l'intégrité des synapses,

marque la participation au phénomène synaptique de régions que les physiologistes ont tendance à considérer généralement comme à l'écart de ces phénomènes. Or, dans les autres groupes de Vertébrés, cette différenciation n'a pas été rencontrée de façon significative, sauf par Gray (1963) dans la moelle épinière du Chat. On ne peut actuellement dire si la présence d'une strate sous-synaptique définit un type de synapse particulier par la réactivité du cytoplasme sous-synaptique, ou bien si elle traduit un type général d'organisation des zones sous-synaptiques, qui ne peut être visualisée que sur certains matériels favorables.

V. — LES SYNAPSES GANGLIONNAIRES : DONNÉES HISTOCHIMIQUES

Comme nous l'avons dit, l'adaptation des méthodes histochimiques de détection des activités acétylcholinestérasiques (AChE) aux impératifs posés par les études à l'échelle ultrastructurale en est encore au stade exploratoire, malgré les tentatives de Lehrer et Ornstein (1959), Barrnett et Palade (1959), Couteaux (1961 *b*, 1963), Karnovsky (1964). Aussi nous sommes-nous limité dans ce domaine à la microscopie ordinaire, nous réservant de confronter ensuite les données ainsi établies avec l'ensemble de ce que nous avons appris des synapses ganglionnaires par les méthodes purement morphologiques.

Dès 1950, Koelle a appliqué la méthode qu'il venait de décrire (Koelle et Friendenwald, 1949) à l'étude des activités cholinestérasiques dans le système nerveux autonome, en particulier dans les ganglions. Toutefois, les premiers résultats ayant une signification histologique n'ont pu être obtenus qu'en 1951, après qu'il eut modifié la méthode de façon à éviter les diffusions considérables qu'entraînait la première version. Dès cette époque nous avons participé, sous la direction de Couteaux, à la recherche des modifications techniques susceptibles d'améliorer la qualité histologique des images (Couteaux et Taxi, 1951, 1952), recherches s'appuyant sur une étude par la méthode de Warburg de l'inactivation des cholinestérases au cours de la fixation par le formol (Taxi, 1952). Notre expérience en ce domaine a été rapportée dans le chapitre Matériel et Technique. Depuis cette époque nous avons étudié, du point de vue de l'activité cholinestérasique, un certain nombre de ganglions de Vertébrés. Les variations observées sont suffisamment larges pour nécessiter un exposé analytique des faits avant d'en dégager certaines conclusions générales.

A. — GANGLIONS DE MAMMIFÈRES

I. — CHAT

Chez le Chat, l'activité AChE des neurones ganglionnaires varie considérablement suivant le ganglion auquel on s'adresse. Dans le ganglion cervical supérieur (fig. 25), qui se prête bien aux expériences de dégénérescence, l'activité AChE des neurones est faible ou très faible, sauf dans quelques cellules (moins de 1 % si l'on se réfère aux statistiques de Holmstedt et Sjöqvist, 1959), qui ont une forte activité. Pour les ganglions thoraciques, cœliaque et mésentérique (fig. 26 *a, c*), les neurones très actifs sont encore moins nombreux (une à deux cellules par coupe); dans les ganglions sympathiques lombaires (fig. 26 *b*), la proportion est par contre sensiblement plus forte, de l'ordre de 10 % par exemple. Enfin, le ganglion stellaire (fig. 27) montre une proportion de neurones assez fortement ou très fortement actifs, qui doit avoisiner 20 %; ils sont nombreux surtout dans la partie antérieure. Ainsi la proportion des cellules actives varie largement selon les ganglions.

Dans les structures siégeant entre les péricaryons (espaces intersomatiques), on trouve une ChE qui n'est pas affectée de façon sensible par la section des fibres préganglionnaires ou postganglionnaires. C'est dire qu'elle réside essentiellement dans la névroglie (amphicytes et spirocytes). Par contre, l'activité AChE disparaît à peu près complètement des espaces interstitiels après section des fibres préganglionnaires (fig. 25 *b*), ce qui indique qu'elle est localisée surtout dans ces fibres.

Il semble raisonnable d'admettre qu'il en est de même dans les ganglions autres que le ganglion cervical supérieur, où les contrôles expérimentaux ne peuvent être faits étant donné la composition hybride en fibres pré- et postganglionnaires des connectifs à ces niveaux.

Disons, pour finir, que nous n'avons jamais observé de neurones qui soient complètement dépourvus d'activité AChE dans quelque ganglion que ce soit, contrairement à ce qu'ont admis Holmstedt et Sjöqvist (1959). Des activités faibles ou très faibles sont toujours décelables, notamment après section des fibres préganglionnaires, ce qui exclut que l'on puisse les considérer dans les ganglions normaux comme dues à des diffusions à partir des zones interstitielles plus actives.

Le cas du ganglion ciliaire du Chat mérite d'être envisagé à part. Comme Koelle (1951, 1957), nous avons rencontré dans les neurones une activité purement AChE assez forte (fig. 28 *a, c, d*). Chaque neu-

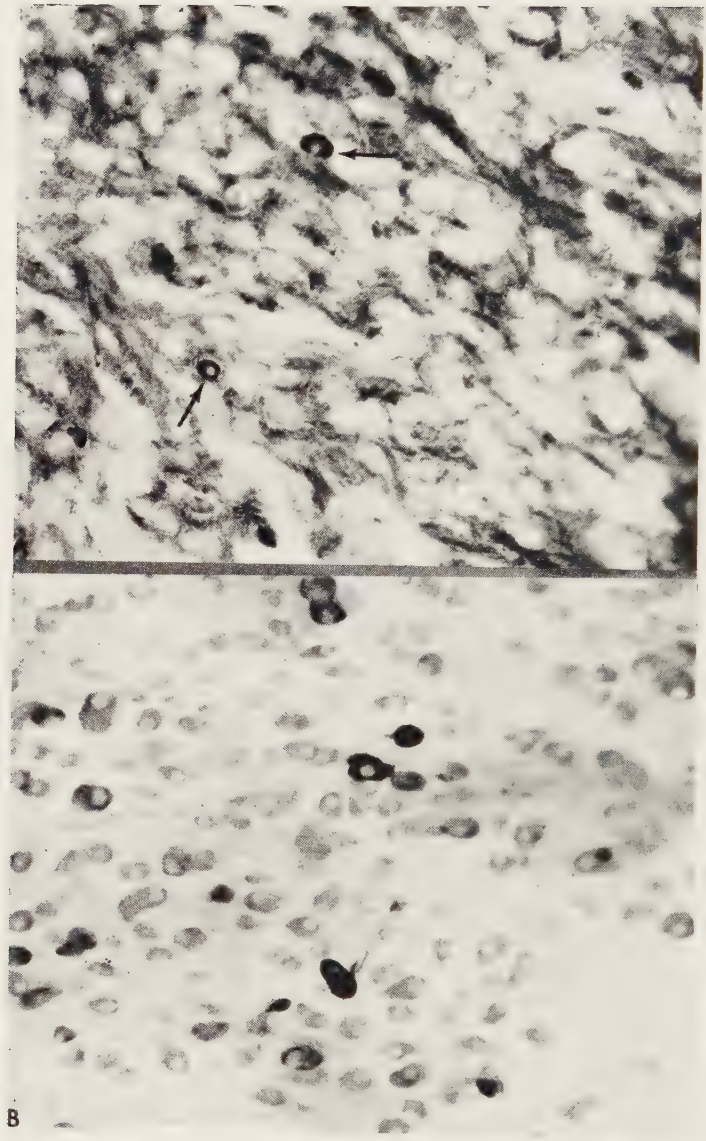


FIG. 25. — Activité AChE (acétylcholinestérase) dans le ganglion cervical supérieur du Chat. Méthode de Koelle.

A. Ganglion normal (× 140). Peu de cellules très actives (flèches). Les autres neurones ont une activité très faible. L'essentiel de l'activité siège dans les espaces intersomatiques.

B. Ganglion 8 jours après section des fibres préganglionnaires (× 140). Toute l'AChE des espaces intersomatiques est disparue : elle était donc localisée dans les fibres préganglionnaires et leurs terminaisons. Dans l'ensemble, l'activité AChE des neurones paraît renforcée.

rone est entouré d'une capsule qui contient, outre la névroglie, des fibres préganglionnaires et des dendrites endocapsulaires (fig. 12 et 13). Dans cette capsule coexistent des activités AChE et ChE. Dans les

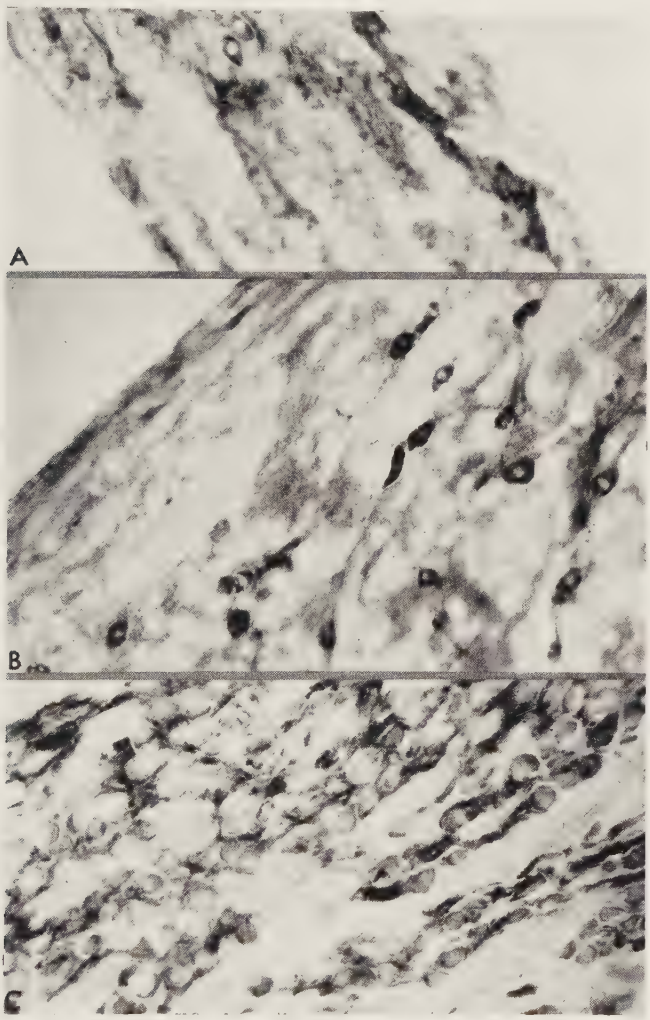


Fig. 26. — Activité AChE dans divers ganglions sympathiques de Chat. Méthode de Koelle (× 100).

A. Ganglion thoracique (deuxième).

B. Ganglion lombaire.

C. Ganglion mésentérique.

On voit que la proportion de cellules très actives est importante seulement dans le ganglion lombaire.

espaces intersomatiques, les activités AChE et ChE sont faibles, l'activité semblant être localisée surtout dans les fibres postganglionnaires, car les nerfs ciliaires ont une activité assez forte, tandis que le nerf

oculomoteur commun ne contient pas de fibres actives. La section des fibres préganglionnaires n'entraîne que des changements peu importants dans la zone d'activité péricellulaire dans un délai de 8 à 10 jours.

Dans certaines expériences de ce type, nous avons parfois constaté un affaiblissement de l'activité des corps cellulaires. Nous avons pu nous convaincre qu'il s'agissait là d'un artefact dû à des conditions

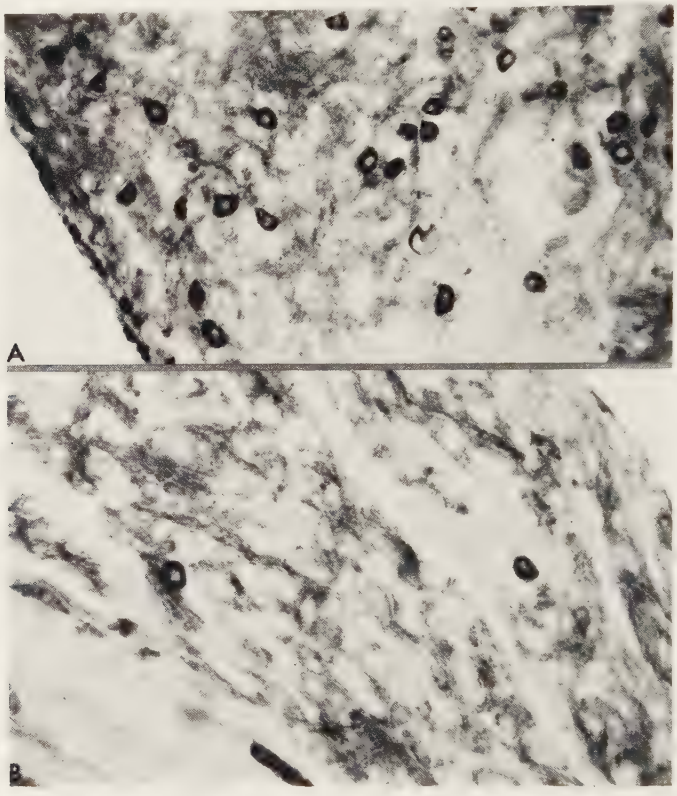


Fig. 27. — Activité dans le ganglion stellaire du Chat. Méthode de Koelle (×100).
A. Partie antérieure du ganglion.
B. Partie postérieure.
On voit la grande inégalité du nombre des cellules actives dans les deux parties du ganglion composite qu'est le ganglion stellaire.

opératoires défectueuses. Ce phénomène se produit, par contre, très normalement 8 à 10 jours après section des nerfs ciliaires. Le fait que les expériences de section des fibres préganglionnaires ou postganglionnaires n'entraînent ni l'une ni l'autre la disparition de l'activité AChE dans la capsule (fig. 28 *b* et 29) tend à prouver l'existence d'AChE à la fois dans les dendrites et dans les terminaisons préganglionnaires. Il semble difficile, en effet, d'envisager l'existence d'une AChE dans la névroglie capsulaire, qui serait le seul cas

connu d'une localisation névroglique d'AChE puisque Brightman et Albers (1959) n'en ont rencontré dans aucun matériel au cours de leur étude à travers la série des Vertébrés.

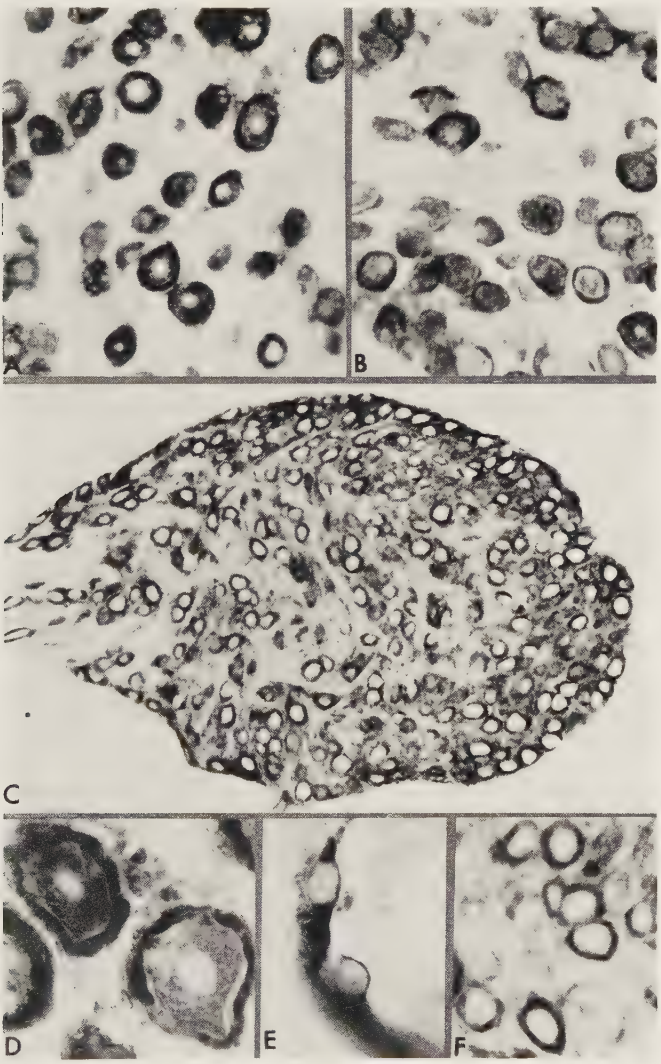


Fig. 28. — Activité AChE dans le ganglion ciliaire du Chat. Méthode de Koelle.

A. Ganglion normal (× 210).

B (× 210). Activité AChE 8 jours après section du nerf oculomoteur. Il n'y a pas de changement notable.

C. Activité ChE (cholinestérase non spécifique). Elle siège essentiellement dans la capsule (× 52).

D. Activité AChE dans les neurones et la capsule (× 415).

E. Localisation le long de noyaux névrogliques de la capsule (à ne pas confondre avec des localisations membranaires synaptiques) (× 830).

F. Localisation de la ChE dans la capsule (× 210).

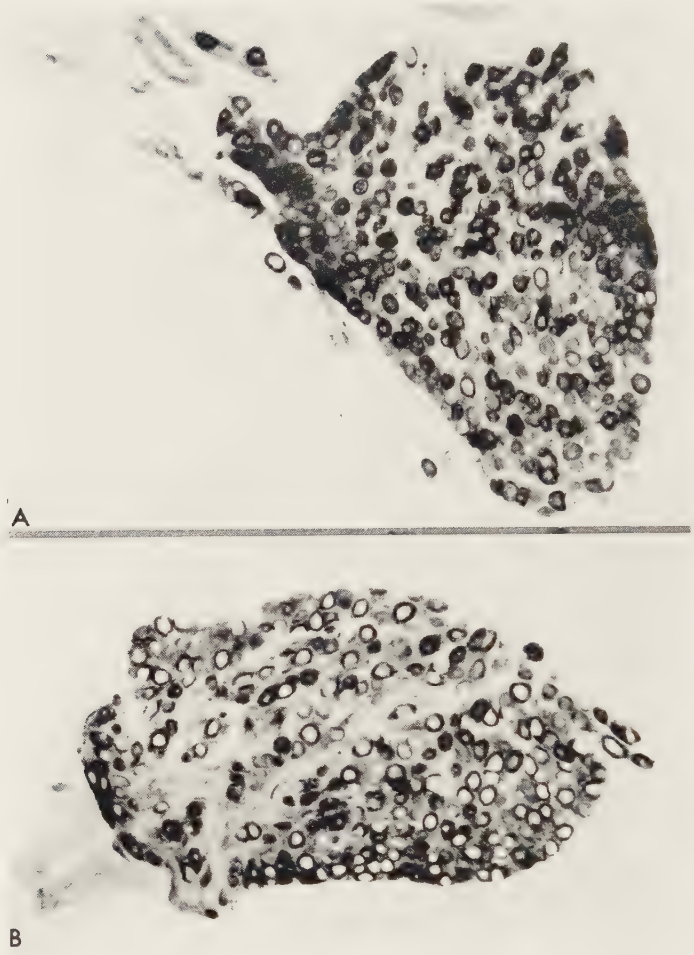


Fig. 29. — Activité AChE dans le ganglion ciliaire du Chat. Méthode de Koelle.

A (× 52). 8 jours après section des nerfs oculomoteurs. L'aspect reste très semblable à celui du ganglion normal.

B (× 52). 8 jours après section des nerfs ciliaires. L'activité disparaît dans les neurones mais demeure dans la capsule.

II. — RAT

Dans le ganglion cervical supérieur, l'activité cholinestérasique globale (AChE + ChE), appréciée grossièrement d'après la coloration des coupes traitées dans des conditions analogues à celles du Chat, se révèle beaucoup plus forte. Approximativement, 30 à 40 % des neurones manifestent une activité forte ou même très forte, des stades intermédiaires existant d'ailleurs entre les types extrêmes. La répartition des activités AChE et celle des ChE dans les neurones étudiés

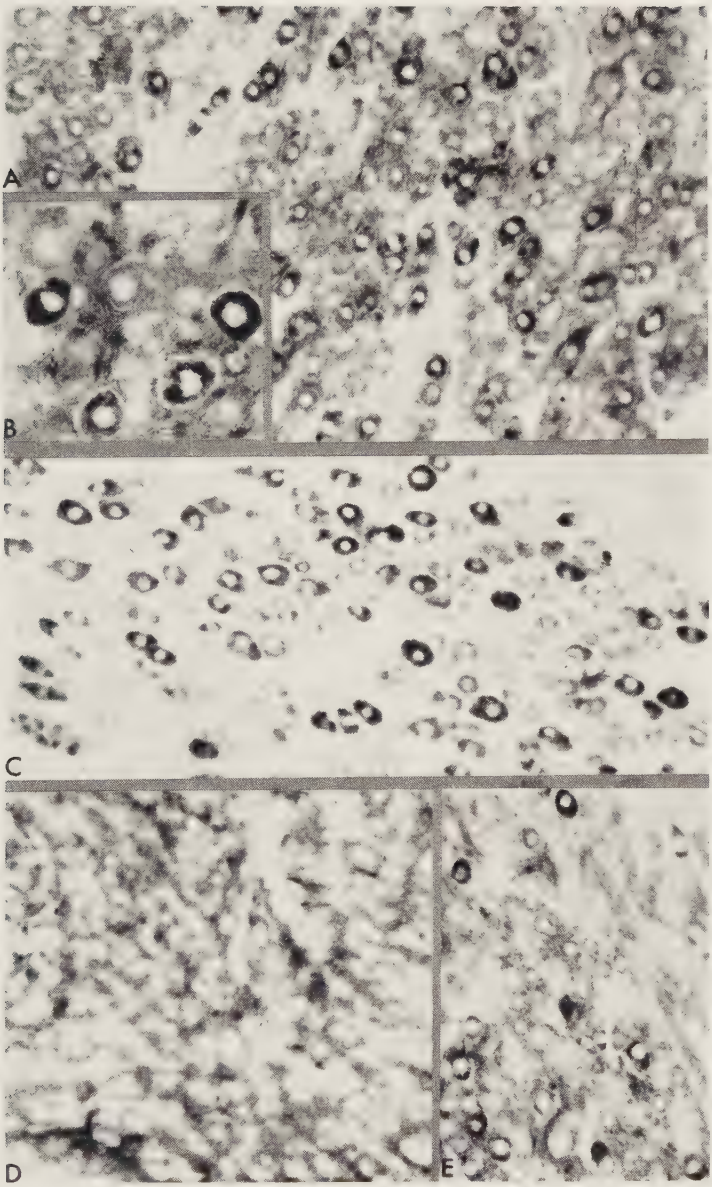


Fig. 30. — Activité dans le ganglion cervical supérieur du Rat. Toutes photos (× 145), sauf B (× 340).

A. Ganglion normal. Activité AChE. Une proportion importante des neurones présente une forte activité.

B. Détail du même.

C. Activité AChE 8 jours après section des fibres préganglionnaires. Cette expérience montre que les fibres préganglionnaires sont responsables de l'activité des espaces intersomatiques.

D. Activité AChE 8 jours après section des fibres postganglionnaires. L'activité disparaît dans le corps des neurones, demeure dans les espaces intersomatiques.

E. Activité ChE mise en évidence par la butyrylthiocholine. On voit que la répartition est semblable à celle des AChE.

séparément se présentent un peu de la même manière, mais cependant les neurones présentant une forte activité ChE sont en moins grand nombre (fig. 30 *a, c*).

Dans les structures qui occupent les espaces intersomatiques (fibres et névroglie), les activités AChE et ChE coexistent également.

La section des fibres préganglionnaires entraîne, comme chez le Chat, une disparition à peu près complète de l'AChE intersomatique au bout d'une semaine environ (fig. 30 *c*). Par contre la ChE, liée à la névroglie, subsiste.

La section des fibres postganglionnaires entraîne la disparition de toute activité dans les neurones, à quelques exceptions près, représentant sans doute des neurones dont les axones sortent par de très petits nerfs qui ont pu échapper à la vigilance de l'expérimentateur (fig. 30 *d*). Dans ce cas, l'activité des espaces intersomatiques paraît plutôt renforcée.

Ces résultats marquent quelque divergence avec ceux de Brown (1958) sur l'activité ChE de ces ganglions, que cet auteur trouvait très faible : cela tenait peut-être au fait qu'il travaillait à pH = 5, alors que nous avons choisi 5,5.

B. — INTESTIN

(Chat, Rat et Souris.)

L'AChE est localisée aux plexus nerveux dont on peut obtenir des images très électives (fig. 31).

A l'échelle cellulaire, nous retrouvons des différences qui ne sont pas sans analogie avec ce qui a pu être constaté au niveau des ganglions. Chez le Chat, dans le plexus d'Auerbach, les cellules sont très peu riches en AChE alors qu'elles sont très actives dans le plexus de Meissner. On sait par ailleurs, depuis Koelle (1951), que les musculeuses contiennent une ChE, plus abondante dans la longitudinale que dans la circulaire.

Chez le Rat et la Souris, il en est de même pour l'activité de la musculeuse. Mais dans ces espèces il existe deux groupes très tranchés de neurones du point de vue de leur activité totale (AChE+ChE), les uns étant très actifs, les autres peu actifs (fig. 31 *b, c*). Il semble que les inégalités les plus marquées soient dues ici aux ChE. La proportion des deux types varie grandement quand on passe du plexus d'Auerbach (5 à 10 % de cellules très actives) au plexus de Meissner où le rapport paraît de l'ordre de 50 % (fig. 31 *c*). Il y a également, dans les nœuds des plexus, une activité entre les neurones, mais dont la localisation cytologique n'a pu être établie avec précision.

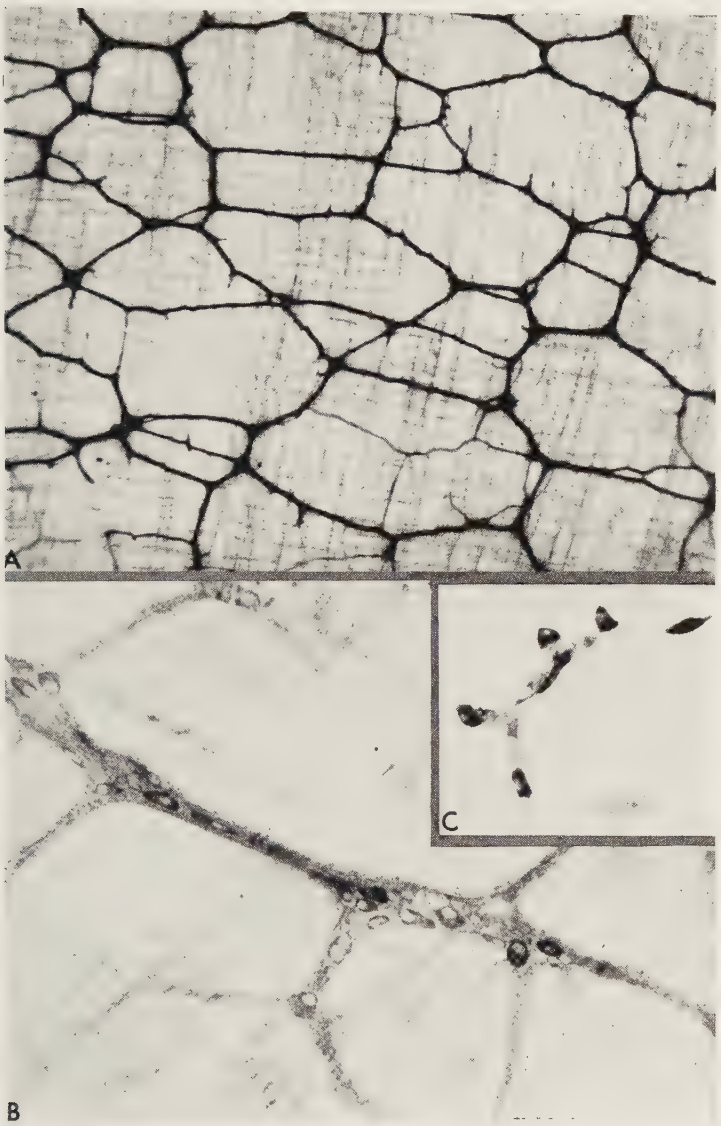


FIG. 31. — A. Activité AChE dans l'intestin du Lapin (× 12). L'activité est limitée aux travées nerveuses.

B. Activité cholinestérasique totale dans l'intestin du Rat (× 145). Certains neurones sont nettement plus actifs que les autres.

C. Activité cholinestérasique totale dans le plexus de Meissner de la Souris (× 145). Environ la moitié des neurones ont une forte activité.

C. — GANGLION CILIAIRE DU POULET

Nous nous sommes adressé généralement à des animaux âgés de 2 à 4 semaines, parce que les interventions chirurgicales sont plus aisées sur des animaux de cette taille que sur des adultes.

Nos résultats s'accordent sur plusieurs points avec ceux de Szentagothai et *al.* (1954); cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'activité ChE notable dans ces ganglions, même après une incubation prolongée (24 heures) en présence de butyrylthiocholine.

Pour ce qui est de l'AChE, l'activité est moyenne dans tous les neurones d'un ganglion ciliaire, sans qu'on puisse distinguer de catégories d'inégale activité. Dans chaque cellule, l'AChE est souvent répartie de façon inégale, une partie importante paraissant liée aux corps de Nissl; mais la portée exacte de cette localisation n'est point aisée à évaluer et fait d'ailleurs actuellement dans notre laboratoire l'objet de recherches particulières (Koenig, 1964).

Dans chaque coupe, comme l'avaient bien montré Szentagothai et *al.* (1955), un certain nombre de neurones, approximativement de 20 à 30 %, se présentent comme coiffés d'une calotte plus ou moins étendue, siège d'une intense activité AChE (fig. 32 *a*).

Après section des fibres préganglionnaires (nerf oculomoteur), l'activité des calottes disparaît rapidement, ce qui montre bien qu'il s'agit d'une activité des terminaisons préganglionnaires, ce que laissaient d'ailleurs présager leur forme et leur situation. Les fibres préganglionnaires elles-mêmes sont dépourvues d'activité : celle-ci est localisée uniquement à la terminaison. L'expérience de section des fibres préganglionnaires donne un résultat plus inattendu : une semaine après la section (et sans doute avant selon Koenig, 1964), on peut observer de petites taches plus actives à la surface d'un nombre limité de neurones, taches que Szentagothai et *al.* (1954) ont considéré comme des appareils postsynaptiques, équivalents de l'appareil sous-neural des fibres musculaires, masqués dans les ganglions normaux à cause de l'activité considérable de la terminaison présynaptique (fig. 32 *b*, *d*, *e*).

Cette interprétation soulève pour nous deux difficultés importantes. D'abord le nombre de neurones présentant un tel phénomène est généralement faible. Ensuite, comment admettre qu'un tel aspect ne puisse jamais s'observer dans les ganglions normaux au hasard de coupes favorables ? On peut penser qu'il pourrait s'agir de petits résidus de terminaisons en dégénérescence collés à la surface du neurone, car ces images se voient très tôt et durent environ une semaine après la section. Mais justement, ce délai paraît long pour la survie d'une activité. A la vérité, nous ne voyons pas encore d'explication satisfaisante pour ce phénomène.

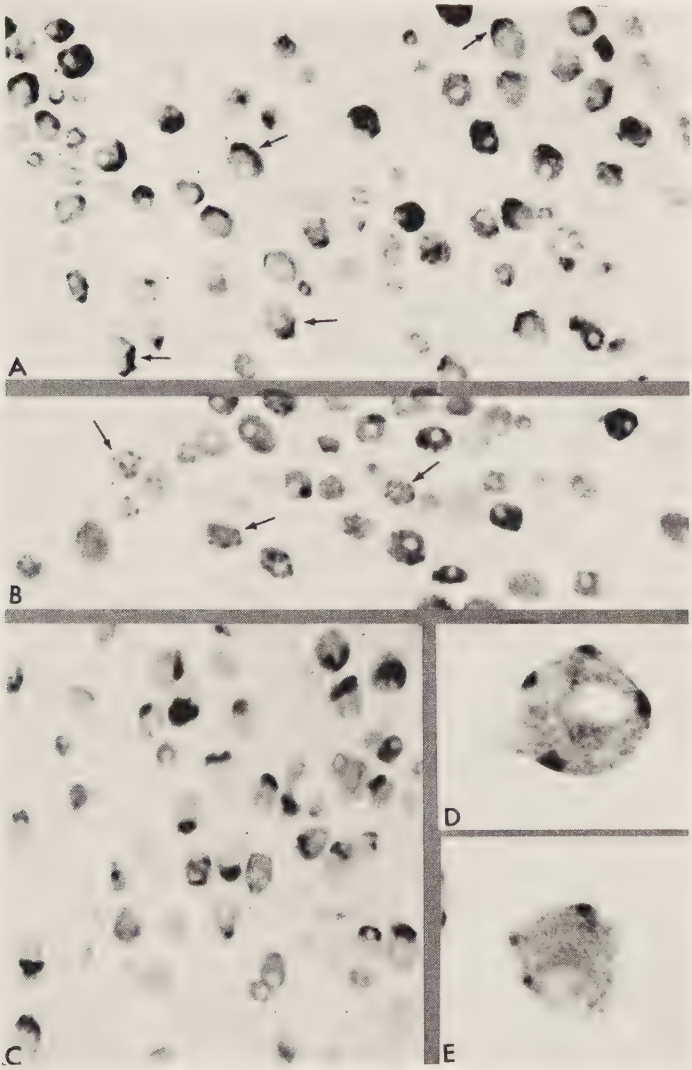


FIG. 32. — Activité AChE dans le ganglion ciliaire du Poulet.

A. Ganglion normal (× 160). Un nombre important de neurones (flèches) sont coiffés d'une calotte très active, correspondant sans doute à la terminaison présynaptique en calice.

B. 8 jours après section du nerf oculomoteur (× 145). Les calottes actives disparaissent. Seules restent quelques taches à la surface de certains neurones (flèches) qu'on voit mieux en D et E (× 720). La signification de ce phénomène reste obscure.

C. 8 jours après section du nerf ciliaire (× 145). Le nombre des calottes actives augmente : il y en a une sur presque chaque cellule; il est possible que seule l'orientation de la coupe soit responsable du fait que certains neurones n'en possèdent pas.

D'autre part, la section des nerfs ciliaires (postganglionnaires) entraîne comme prévu une diminution marquée de l'activité AChE des neurones. En outre, le nombre des calottes actives est considérablement accru dans un délai d'une semaine (fig. 32 *c*). Peut-être y a-t-il quelque corrélation entre ce phénomène inhabituel et la possibilité d'une transmission antidromique démontrée dans ce ganglion par Martin et Pilar (1963 *a*, *b*). Nous reviendrons sur ce point dans la discussion générale.

D. — GANGLIONS SYMPATHIQUES DE LA GRENOUILLE

Les conditions d'obtention de bonnes localisations chez la Grenouille sont assez délicates à réaliser, vu le peu de résistance de l'enzyme à l'inactivation par les fixateurs chez les Vertébrés inférieurs. Une activité AChE importante peut être mise en évidence dans les neurones, ainsi qu'une faible activité dans les espaces intersomatiques. Des activités localisées dans l'appareil présynaptique sont représentées probablement par des calottes actives qu'on n'observe toutefois que sur un nombre limité de neurones (fig. 33 *a*, *b*).

Cette interprétation est corroborée par la disparition complète de ces localisations après section des fibres préganglionnaires, dans un délai d'une semaine, très suffisant pour obtenir une dégénérescence complète (fig. 33 *c*, *d*). On se trouve donc devant une répartition des activités présentant certaines analogies avec celle du ganglion ciliaire de Poulet, mais avec une activité des zones présynaptiques beaucoup plus discrète cependant.

E. — DISCUSSION

Il ressort clairement des observations fragmentaires rapportées dans ce chapitre que d'importantes différences existent à la fois dans la nature, la localisation et l'intensité des activités AChE des ganglions du système nerveux autonome lorsqu'on passe d'un neurone à l'autre dans un même ganglion, ou que l'on compare un ganglion à l'autre chez un même animal, ou des ganglions homologues dans des espèces différentes.

Le seul caractère vraiment général est la présence d'une activité AChE dans tous les neurones, parfois faible ou même très faible, mais toujours présente. Dans plusieurs cas, chez les Mammifères, elle est associée à une ChE. Cette constatation est en parfait accord avec celles de Koelle (1951, 1955); par contre, Holmstedt et Sjöqvist (1959) et Snell (1958) ont décrit, notamment dans les ganglions du Chat,

une catégorie de neurones qui ne contiendraient pas d'AChE. Il nous semble que l'explication de ces divergences réside dans le fait que ces auteurs emploient des techniques dans lesquelles, par suite du pH du

Fig. 33.

Activité AChE dans les ganglions sympathiques lombaires de Grenouille (*Rana esculenta* L.).

A, B (× 135). Ganglion normal. Dans quelques cas (flèches), une activité paraît localisée près du neurone, sans doute dans l'appareil terminal de la fibre préganglionnaire.

C, D (× 120). Huit jours après section des fibres préganglionnaires (racines médullaires n° 5 à 9). Dans ces préparations, on ne voit plus aucune activité extérieure aux neurones. (Les taches noir foncé sont des mélanocytes.)

milieu d'incubation (Snell) ou des conditions d'observation (non transformation du précipité de cuprothiocholine en sulfure de cuivre, Holmstedt, 1957 *b*), le seuil de visualisation est plus élevé qu'avec notre façon de procéder.

Voyons maintenant quelle peut être la signification de l'AChE somatique des neurones. Koelle et Koelle (1959), Fukuda et Koelle (1959), Koelle (1963) ont défendu l'idée que les neurones du système nerveux autonome contiendraient deux cholinestérases : l'une superficielle, en quelque sorte postsynaptique, directement impliquée dans le fonctionnement synaptique; l'autre, occupant les zones plus profondes du péricaryon, serait une AChE de réserve. Cette distinction repose sur les différences de comportement des deux types d'enzyme lors de l'inhibition compétitive entre l'ambemomium (inhibiteur réversible) et le D. F. P. — le premier étant susceptible de prévenir l'action du second, l'activité pouvant ensuite être recouvrée si elle est bloquée par l'ambemomium. A notre avis, ce point de vue ne peut être considéré actuellement que comme une hypothèse. En effet, l'interprétation d'expériences dans lesquelles la pénétration des réactifs joue un rôle capital est très délicate et il n'y a pas de raison convaincante de parler de deux cholinestérases neuronales, superficielle et profonde, là où les questions de pénétration peuvent suffire à expliquer les résultats expérimentaux, d'autant plus qu'ils sont obtenus sur le ganglion ciliaire du Chat où la localisation précise des activités périneuronales pose quelques problèmes (v. *supra*, p. 503 *et seq.*). La qualité cytologique des images obtenues ne justifie pas non plus une telle distinction. Aucune observation ne permet actuellement de soutenir, sur le plan morphologique, qu'une partie de l'AChE est postsynaptique au sens d'une localisation précise et limitée. La seule observation qui a été avancée en faveur de ce point de vue est celle de Szentagothai et *al.* (1954), dont nous avons parlé plus haut. Mais nous avons vu que cette interprétation est encore hypothétique. Ceci ne veut nullement dire qu'une telle localisation n'existe pas, ni même qu'elle n'est pas probable, mais simplement que sa réalité n'a pas été démontrée morphologiquement. Il faudra sans doute attendre la mise au point d'une méthode valable à l'échelle ultrastructurale pour réaliser les progrès décisifs en ce domaine. D'ailleurs, d'autres faits peuvent apporter un éclairage différent au problème de la signification des cholinestérases somatiques. Par exemple, dans le ganglion ciliaire du Poulet, nous avons constaté que l'activité neuronale existe déjà au 10e jour du développement, et probablement avant, si l'on se réfère à ce qui a été observé dans d'autres régions du système nerveux par Bonichon (1957) et Filogamo (1960). Or, même si les contacts s'établissent assez tôt, les synapses ne deviennent fonctionnelles que vers le 17e ou le 18e jour du développement, date à laquelle apparaissent d'ailleurs les calottes présynaptiques (Taxi, 1961 *a*). Ceci montre que la cholinestérase somatique, et c'est également l'avis de Filogamo (1960), existe tout à fait indépendamment du fonctionnement synaptique.

Dans le cas du ganglion cervical supérieur du Rat, il y a une forte activité somatique dans beaucoup de neurones (fig. 30 *a*, *b*), alors que toutes les synapses ou presque sont axodendritiques, et l'activité AChE des espaces intersomatiques est pratiquement totalement imputable

aux fibres préganglionnaires. Dans ce cas, il faut bien admettre que l'AChE somatique ne peut servir de réserve à une AChE postsynaptique qui n'existe pas. Il semble plus vraisemblable que l'AChE des neurones est en rapport avec d'autres fonctions comme Koelle (1951) l'avait d'abord supposé, et Sjöqvist (1963) vient de tenter de l'établir pour le ganglion stellaire du Chat.

En ce qui concerne l'activité des zones présynaptiques, elle est spécialement forte dans le cas du ganglion ciliaire du Poulet, où nous avons pu confirmer pleinement les données expérimentales de Szentagothai et *al.* (1954). Il y a une localisation analogue chez la Grenouille, mais une activité nettement moindre. Dans les ganglions sympathiques des Mammifères, le manque de précision des localisations à l'échelle cytologique dans les espaces intersomatiques ne permet pas de définir par la seule observation la localisation de l'AChE. Mais les expériences de Koelle (1951), Koelle et Koelle (1959) sur le ganglion cervical supérieur du Chat, confirmées par celles de Brown (1958) sur le Rat et nous-même sur les deux espèces, démontrent qu'elle est localisée pour l'essentiel dans la partie terminale des fibres préganglionnaires. Les neurones présentent dans les deux espèces des différences considérables dans l'activité AChE somatique, dont la signification physiologique reste à établir, mais les synapses sont dans l'une comme dans l'autre, en grande majorité axodendritiques et le comportement de l'AChE des espaces intersomatiques est analogue. On peut penser que la distribution est la même dans les autres ganglions où la localisation des cholinestérases se présente de la même façon, mais qui se prêtent moins facilement à l'expérimentation.

Il reste le cas des nombreux neurones du ganglion ciliaire du Poulet ainsi que des ganglions de Grenouille qui n'ont aucune AChE présynaptique. Est-ce à dire que leurs synapses soient absolument différentes de celles des autres neurones ? Il ne semble pas, car le fait qu'une activité très intense apparaît dans une proportion de neurones très supérieure à la normale après section des nerfs ciliaires chez le Poulet révèle des potentialités qui font plutôt penser à une activité cyclique.

Il résulte de l'ensemble de cette discussion que l'on ne peut prétendre dégager de la répartition des activités AChE dans les zones synaptiques des ganglions un schéma vraiment général. L'histochimie suggère l'existence de plusieurs possibilités dans l'ordre des phénomènes liés à la libération de l'acétylcholine, dont les zones synaptiques sont le siège. Un phénomène analogue a été constaté par Couteaux (1961 *b*) pour la synapse myoneurale, dans laquelle la cholinestérase est habituellement postsynaptique, sauf dans certaines synapses de Poissons où elle est présynaptique. Le plus remarquable est peut-être que, dans ce cas, ces localisations AChE différentes ne semblent pas se traduire par une quelconque différence dans les phénomènes de transmission enregistrés par l'électrophysiologie, et donc que les temps

essentiels du mécanisme de la transmission semblent bien rester les mêmes dans les deux cas. Ainsi l'assimilation classiquement admise entre synapse myoneurale et synapse ganglionnaire, sur la base des idées de Langley, semble rester valable sur un plan très général, diverses possibilités quant aux détails du fonctionnement pouvant se réaliser dans chaque type.

Nous dirons pour finir quelques mots sur la manière dont on peut concevoir l'intégration des faits variés rapportés ici dans un système qui doit cependant garder une unité certaine, si l'on en croit l'électrophysiologie.

Dans les synapses myoneurales, on admet le plus souvent que l'AChE postsynaptique a pour rôle essentiel de limiter dans le temps et dans l'espace l'action de l'acétylcholine libérée par la terminaison préganglionnaire. En particulier, l'hydrolyse rapide de l'acétylcholine empêcherait toute diffusion du médiateur, et notamment toute action en retour sur la terminaison présynaptique. Dans le cas des ganglions, où l'histochimie ne montre pas de localisation postganglionnaire comparable à celle de l'appareil sous-neural, il semble raisonnable d'admettre qu'au point de vue fonctionnel l'AChE qui se trouve en surface du neurone joue un rôle analogue, même en l'absence de localisations postsynaptiques définies, qui restent à mettre en évidence.

Un tel dispositif pourrait jouer, par exemple dans le cas de la Grenouille et, à un certain degré, dans celui du ganglion ciliaire du Poulet. Dans ces conditions, comment ne pas être frappé de la différence d'activité des appareils présynaptiques, très volumineux dans les deux cas ? Or le neurone de Grenouille est justement le seul où nous ayons rencontré une différenciation postsynaptique, la strate sous-synaptique, dont la signification fonctionnelle est encore à établir, mais dont rien n'empêche qu'elle se révèle liée, d'une façon ou d'une autre, à une AChE postsynaptique.

Dans les autres ganglions étudiés, comme nous l'avons dit, la localisation AChE est essentiellement présynaptique. Mais il nous semble — et en cela nous partageons l'opinion de Koelle (1962) — que son rôle n'est pas pour autant différent. Il consiterait à protéger la terminaison elle-même contre le « choc en retour » d'un médiateur non détruit en l'absence d'AChE postsynaptique, empêchant à la fois excitation antidromique et diffusion de l'excitation.

De ce point de vue, l'explication des récentes observations de Martin et Pilar (1963 *a*, *b*), sur la possibilité d'une transmission antidromique dans certaines synapses du ganglion ciliaire du Poulet, a peut-être quelque rapport avec ce que l'on sait de la répartition des AChE dans le ganglion. Une hypothèse tentante est que seules les cellules dépourvues de calottes à forte activité AChE pourraient donner une conduction antidromique. On pourrait essayer d'en vérifier le bien-fondé en stimulant antidromiquement une semaine après section des nerfs ciliaires : à ce moment, presque toutes les cellules ont une calotte

active (v. *supra*, p. 514), et le phénomène de conduction antidromique devrait être à peu près complètement aboli, si l'hypothèse est exacte.

Ainsi, le seul point commun entre les divers types de localisation rencontrés est qu'ils sont tous susceptibles d'empêcher une action prolongée du médiateur sur l'effecteur et une action secondaire sur la terminaison qui le libère. Cette mise hors d'état de nuire pourrait être réalisée dans certains cas par une AChE postsynaptique (cas de la synapse myoneurale et peut-être du ganglion de la Grenouille); l'existence d'une activité présynaptique importante ne paraît pas alors nécessaire. Au contraire, si l'AChE postganglionnaire est faible ou inexistante, la terminaison se protège elle-même (ganglions ciliaires du Poulet et ganglions du Chat et du Rat) : c'est le cas le plus fréquent dans les ganglions. Les différences quantitatives constatées entre les divers matériels peuvent sans doute être rapportées d'une part à la taille des terminaisons individuelles, d'autre part à des caractères biochimiques spécifiques.

De toute façon, il ne s'agit évidemment là que d'une hypothèse, qui ne peut sans doute rendre compte de tous les faits, mais qui tente de réunir dans un ensemble cohérent des faits apparemment contradictoires, alors qu'ils président à un phénomène unique, la transmission de l'excitation par médiation chimique de l'acétylcholine.

CHAPITRE III

LES CELLULES INTERSTITIELLES DE CAJAL

I. — HISTORIQUE ET POSITION DE LA QUESTION

A. — PREMIÈRES CONTROVERSES

C'est très probablement Gerlach (1873) (1), dans l'intestin du Lapin coloré au carmin, et sans doute aussi Klein (1873), dans celui de la Grenouille coloré avec une méthode au chlorure d'or, qui ont signalé pour la première fois l'existence des cellules qui sont aujourd'hui connues sous le nom de « cellules interstitielles de Cajal » : les illustrations de leurs articles sont très convaincantes sur la priorité de ces auteurs, qui comptent ces cellules, sans hésitation semble-t-il, au nombre des cellules nerveuses. Elles furent revues et figurées par Drasch (1880), mais c'est cependant Cajal (1889 *b*, 1892, 1893 *a* et *b*) qui en a fait le groupe des *neurones sympathiques interstitiels*, qui ont pour particularité de ne pas présenter d'axone morphologiquement reconnaissable, mais au contraire plusieurs prolongements tous semblables, anastomosés en réseau avec ceux des autres neurones interstitiels. Malgré ces caractères insolites pour des neurones, Cajal fut tout à fait convaincu de leur nature nerveuse parce qu'elles se colorent à l'aide des méthodes réputées très électives du tissu nerveux, la méthode de Golgi ou le bleu de méthylène postvital. Ce point

(1) Cette donnée historique nous a été obligeamment fournie par le Professeur Ph. Stöhr Jr.

de vue fut partagé à l'époque par Muller (1892), Schultz (1895), puis développé par un élève de Cajal, La Villa (1897), qui insiste sur le caractère « primitif » des « neurones interstitiels », qui peuvent être rapprochés, d'après lui, des neurones des Cœlentérés par exemple.

Mais, à peu près dans le même temps, Dogiel (1895 *a* et *b*, 1899) et Kölliker (1894) n'ont voulu voir dans ces cellules que des cellules conjonctives ayant des affinités colorantes particulières. Dogiel pense qu'elles ne participent pas directement à la formation des plexus nerveux, et forment plutôt un ensemble satellite des vaisseaux sanguins de faible diamètre et des faisceaux nerveux. Cette opinion fut également celle de de Witt (1900), Nemiloff (1902), Huber (1913), Heidenhain (1911), Kuntz (1913), puis plus tard Johnson (1925) et Cole (1925, 1926), qui leur ont trouvé des propriétés mécaniques différentes de celles des cellules nerveuses.

B. — L'HYPOTHÈSE DE LA NATURE LEMMOBLASTIQUE DES CELLULES INTERSTITIELLES

Le débat restait donc ouvert, Cajal ayant maintenu intégralement ses points de vue antérieurs dans son traité de 1911, lorsque Lawrentjew (1926 *b*) le rouvrit par un mémoire qui marque un tournant dans l'histoire de cette question. Sur la base de préparations obtenues par une imprégnation argentique du type Bielschowsky-Gros, il attribua une nature lemmoblastique aux cellules interstitielles et avança l'idée qu'elles sont les homologues des cellules de Schwann, lesquelles n'existent pas, selon lui, au niveau des plexus périphériques du système nerveux autonome. Dans les régions terminales il n'y a donc pas lieu de distinguer cellules de Schwann et cellules interstitielles de Cajal.

L'opinion de Lawrentjew devait connaître un grand succès, et elle fut adoptée pour l'essentiel par Van Esveld (1928), Kolossov et Sabussov (1928), Stöhr (1930), Schabadasch (1930 *c*, 1934), Schimert (1938), Hillarp (1946, 1959 *a*), Kuntz et Napolitano (1956), Walter et Taubert (1957), Kolossov (1958 *a*).

De Castro (1950 *b*), Bullon (1954), Bullon et Steifel (1955) ont également adopté cette conception, qui fait des cellules interstitielles un élément de nature lemmoblastique intercalé entre la fibre efférente et l'effecteur. Il ne s'agissait là, pour de Castro, que de la généralisation des idées qu'il défendait alors sur la participation de la névroglie aux synapses (v. *supra*, p. 446).

C. — NOUVELLES CONTROVERSES

Nonobstant l'incontestable succès de la conception de Lawrentjew, la nature nerveuse des cellules interstitielles, réaffirmée encore une fois par Cajal dans son grand article de 1934, continua d'être défendue avec des variantes, en particulier par Tinel (1937), qui attribua à ce système nerveux « primitif » un haut degré d'autonomie par rapport aux autres parties du système nerveux, Stefanelli (1941), Li Pei Lin (1940), Nonidez (1944), qui admirent le point de vue de Cajal sans toutefois ajouter d'arguments nouveaux, tandis qu'Okamura (1934) pensa que plusieurs types de cellules ont été groupés sous le nom de « cellules interstitielles de Cajal », mais que celles qui correspondent exactement à la description de Cajal sont nerveuses.

Boeke (1936, 1939 *b*, 1940, 1941, 1943, 1949) accepta l'idée de la morphologie lemmoblastique des cellules interstitielles mais, sur la base des travaux de ses élèves Leeuwe (1937) et Meyling (1938), proclama qu'elles sont de nature nerveuse et leur attribua la propriété de transmettre l'influx nerveux des fibres aux effecteurs. La notion de cellule interstitielle fut d'ailleurs étendue par lui à l'ensemble du système nerveux périphérique, et notamment à la plaque motrice. Ce point de vue continue d'être défendu par Meyling (1953, 1955), pour qui il n'y a pas de connexions directes entre les fibres postganglionnaires et l'effecteur. Il y a une innervation des cellules interstitielles, qui transmettent ensuite l'influx aux effecteurs.

C'est un point de vue assez voisin de celui de Boeke que défend Jabonero (1948 *b*, 1953 *c*, 1960), ainsi que Honjin (1956 *a*, *b*). Pour eux, le système des cellules interstitielles ne peut être distingué de ce que Jabonero a appelé successivement le *syncytium distal des fibres protoplasmiques* (1953 *c*) ou *la formation végétative terminale* (1960), les rapports de la formation végétative terminale avec les fibres postganglionnaires étant, aux dires même de cet auteur, difficiles à préciser. Ce qui est sûr, c'est que le système des cellules interstitielles (alias formation végétative terminale) est intercalé entre les fibres postganglionnaires et l'effecteur. Dans une telle conception, la question des cellules interstitielles n'est jamais traitée en elle-même, mais conjointement avec celle des plexus neurovégétatifs les plus fins, dont, à travers un point de vue qui a évolué, elles ont toujours été considérées comme partie intégrante.

Le terme de « cellules intercalaires » *(intercalären Zellen)* fut introduit par Feyrter (1950, 1951, 1952). Cette dénomination traduit parfaitement bien, selon nous, l'idée de Boeke que les cellules interstitielles sont intercalées entre les fibres postganglionnaires et l'effecteur.

Pour Feyrter, les cellules interstitielles décrites par Cajal sont un ensemble composite où entrent des cellules de Schwann, des cellules ganglionnaires, des cellules conjonctives, toutes unies en un syncytium parcouru de neurofibrilles, comme Boeke (1933) l'a décrit pour les « cellules interstitielles » de l'iris du Macaque.

Weber (1955 *b*) considère aussi qu'on a rangé plusieurs types de cellules sous le nom de cellules interstitielles, mais que celles qui furent décrites par Cajal sont très probablement nerveuses.

Stöhr (1939, 1948, 1954 *a*, *b*, 1957) et ses élèves, Knoche (1952, 1954) et Sarter (1957), tout en adoptant la description de Lawrentjew, considèrent les cellules interstitielles comme intégrées au vaste ensemble syncytial du système nerveux autonome, et donc susceptibles de conduire l'influx nerveux.

On ne trouve guère qu'Oshima (1929), Okamura (1930), lequel devait d'ailleurs changer d'opinion, pour continuer à soutenir la nature conjonctive des cellules interstitielles, tandis que Hill (1927) et Kirtishinghe (1940), sans se prononcer clairement, semblent pencher en faveur de cette interprétation.

En marge de ces courants d'opinion, Ottaviani et Cavazzana (1939, 1940) ont cherché à préciser les rapports éventuels des cellules interstitielles de Cajal avec le système réticulo-endothélial; ils ont mis en évidence de faibles propriétés granulopexiques de ces cellules vis-à-vis du bleu trypan, ce qui les distingue nettement des histiocytes dont les possibilités granulopexiques sont beaucoup plus considérables. Plus récemment, Ottaviani, Castelli et Satta (1962) ont confirmé cette appréciation et réaffirmé l'indépendance des cellules interstitielles et des faisceaux nerveux.

Cherchant à mettre en évidence certaines fibres des plexus périphériques grâce à leurs particularités chimiques, Coujard et Coujard (1942), Coujard (1943, 1950) ont appliqué la capricieuse méthode au tétroxyde d'osmium-iodure de potassium de Champy (1913) à de nombreux organes et en particulier à l'intestin. Ils n'ont pas cru possible de différencier morphologiquement les cellules interstitielles des cellules de Schwann et admettent qu'elles sont toutes les deux capables de se différencier en neurones dans certaines circonstances.

Enfin Richardson (1958, 1960), s'appuyant à la fois sur l'étude par les imprégnations argentiques et sur des micrographies électroniques d'intestin de Lapin fixé par le permanganate de potassium, conclut à la nature conjonctive des cellules interstitielles.

Le rapide historique esquissé ci-dessus, comme les récentes revues de Clara (1955) et Ariëns Kappers (1964), montre l'extrême incertitude régnant au sujet de la morphologie et de la nature des cellules interstitielles, qui se traduit par des divergences considérables sur l'appréciation du rôle qu'elles pourraient éventuellement jouer dans la transmission de l'influx nerveux aux effecteurs. Ainsi, de nombreux spécialistes du système neurovégétatif ont considéré qu'elles repré-

sentent soit un échelon intercalé entre les fibres postganglionnaires et l'effecteur (Boeke, Cajal, Jabonero), soit un système intraviscéral indépendant (Tinel). A l'opposé, évidemment, ceux qui en font des cellules conjonctives les considèrent comme totalement hors de cause dans le fonctionnement du système nerveux autonome.

Il s'agit maintenant, pour nous, de choisir entre ces diverses hypothèses, car il est évident qu'on ne peut parler de la terminaison des fibres effectrices du SNV au sein de la musculature lisse avant d'avoir déterminé si les prolongements des cellules interstitielles en font partie ou non.

Un examen comparé des figures fournies par les différents auteurs suggère très vite que les cellules très probablement différentes ont été réunies sous le nom de « cellules interstitielles de Cajal ».

Dans ces conditions, et afin de nous mettre à l'abri de toute confusion, il nous est apparu indispensable de refaire une étude soigneuse des caractères morphologiques et cytologiques des cellules interstitielles de Cajal sur un des matériels qui ont servi à définir les « neurones sympathiques interstitiels ». C'est à la musculeuse intestinale des Rongeurs que nous avons eu recours, ayant utilisé en microscopie ordinaire toutes les méthodes susceptibles de nous éclairer sur les rapports des cellules interstitielles avec les travées des plexus avant de passer à l'étude ultrastructurale.

II. — DESCRIPTION DES CELLULES INTERSTITIELLES

A. — COLORABILITÉ

On peut aisément colorer les cellules interstitielles de l'intestin des Rongeurs de façon relativement élective à l'aide des méthodes (méthode de Golgi, bleu de méthylène), grâce auxquelles elles furent mises en évidence par Cajal, en prenant comme référence les images de cet auteur (1893, 1895, 1911). Elles peuvent être colorées par l'une et l'autre méthode, soit en même temps que les troncs nerveux intramuraux, soit indépendamment d'eux.

Avec la méthode de Golgi, les meilleures images sont obtenues à l'intérieur du muscle circulaire, surtout au niveau du plexus intramusculaire profond (1) (fig. 35 et 36). Les colorations sont beaucoup

plus difficiles à obtenir et de moins bonne qualité dans le plan du plexus d'Auerbach, à cause des dépôts de sels d'argent qui se développent presque toujours à ce niveau. Par cette méthode, les cellules se présentent comme des silhouettes noires dans lesquelles seul le noyau apparaît parfois en clair, avec un curieux filament spiralé visible à l'intérieur.

Le bleu de méthylène donne également des colorations remarquablement électives des cellules interstitielles et des plexus nerveux (fig. 37,

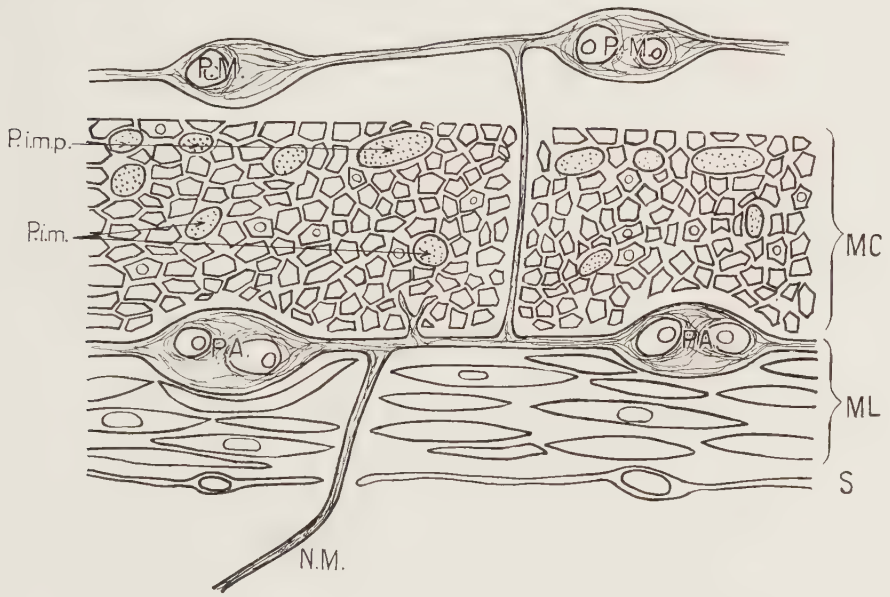


Fig. 34. — Schéma de l'innervation de la musculeuse intestinale des Rongeurs. *S*, séreuse; *ML*, musculeuse longitudinale; *MC*, musculeuse circulaire; *PA*, plexus d'Auerbach; *PM*, plexus de Meissner; *P. i. m.*, plexus intramusculaire; *P. i. m. p.*, plexus intramusculaire profond (1).

38 et 39). Toutefois, le plus souvent ces deux types de structures ne se colorent pas simultanément : les fibres nerveuses apparaissent les premières, les cellules interstitielles ensuite, souvent lorsque l'optimum de coloration pour les fibres nerveuses est dépassé. Après fixation par le molybdate d'ammonium, le cytoplasme présente un aspect souvent granuleux, dénué de signification cytologique.

Avec la méthode de Champy-Maillet, on obtient des images des fibres nerveuses très voisines de celles fournies par la méthode de Golgi mais plus fournies, avec accidentellement une coloration des

(1) Le plexus intramusculaire profond ou sous-musculeux (Cajal, 1893) est situé à l'intérieur de la couche circulaire, presque à la surface du côté de la sous-muqueuse (fig. 34).

Fig. 35. — Intestin de Cobaye. Méthode de Golgi.

A (× 265). Cellules interstitielles dans la musculeuse circulaire.

B (× 480). Cellule interstitielle entre les travées nerveuses.

C (× 600). Détail d'une partie du plexus intramusculaire montrant des interruptions d'imprégnation de fibres *(i)*.

cellules interstitielles moins foncée (grise) que celle des fibres nerveuses (noires) (fig. 40).

On peut également colorer les cellules interstitielles, dans certaines conditions, au moyen d'imprégnations argentiques soit par le nitrate

d'argent ammoniacal (Bielschowsky-Gros), soit par le carbonate d'argent ammoniacal (selon JABONERO). Les méthodes utilisant le carbonate d'argent donnent des résultats plus réguliers, à condition d'utiliser des pièces fixées par le formol pendant un temps relativement court (de quelques jours à 2 mois maximum). La coloration des cellules

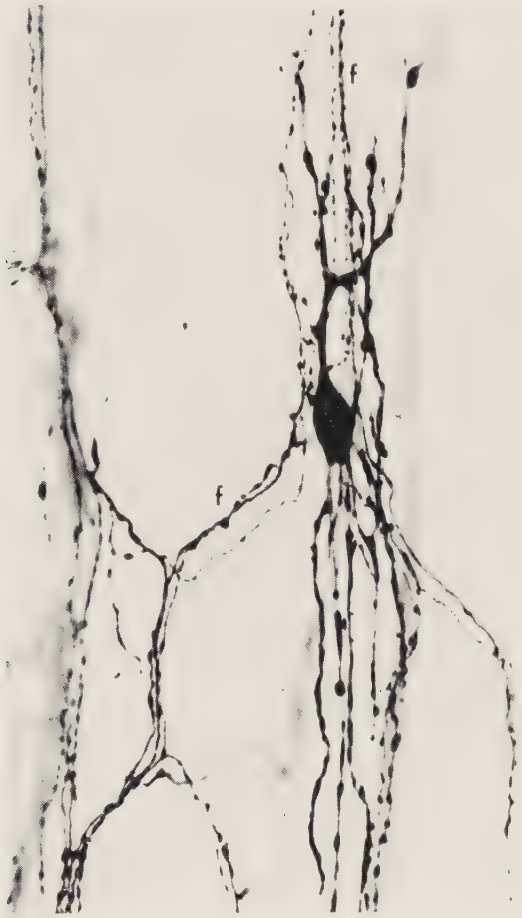


FIG. 36. — Intestin de Cobaye. Méthode de Golgi (× 600).
La cellule interstitielle est située le long d'une travée nerveuse, mais ses prolongements dans le champ de la figure sont bien distincts des faisceaux nerveux *(f)*.

interstitielles est généralement capricieuse. Les meilleurs résultats sont obtenus souvent avec des méthodes de type panoptique, dont l'interprétation ne va pas sans poser parfois des problèmes délicats, sur lesquels nous reviendrons dans la discussion.

Si l'on examine maintenant l'aspect des cellules interstitielles colorées par imprégnation argentique, il est sujet à d'assez larges variations selon l'espèce et la technique. En première approximation,

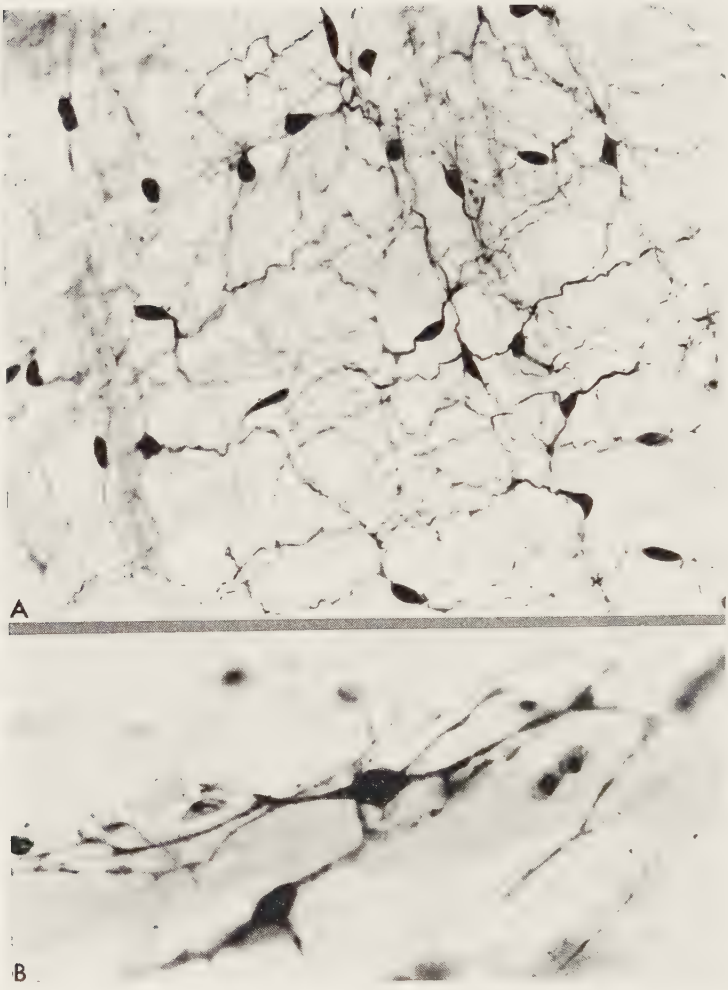


Fig. 37. — A. Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène (× 185). Vue d'ensemble d'un groupe de cellules interstitielles électivement colorées dans le plan du plexus d'Auerbach, lui-même non coloré.

B. Cellule interstitielle de forme allongée au sein de la musculeuse circulaire (rapprocher de la figure 36) (× 520).

Fig. 38. — Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène (× 400). Coloration simultanée des cellules interstitielles *(i)* et des travées du plexus d'Auerbach : à gauche, une travée de deuxième ordre; au milieu, le plexus tertiaire, qui est plus faiblement coloré que les prolongements des cellules interstitielles.

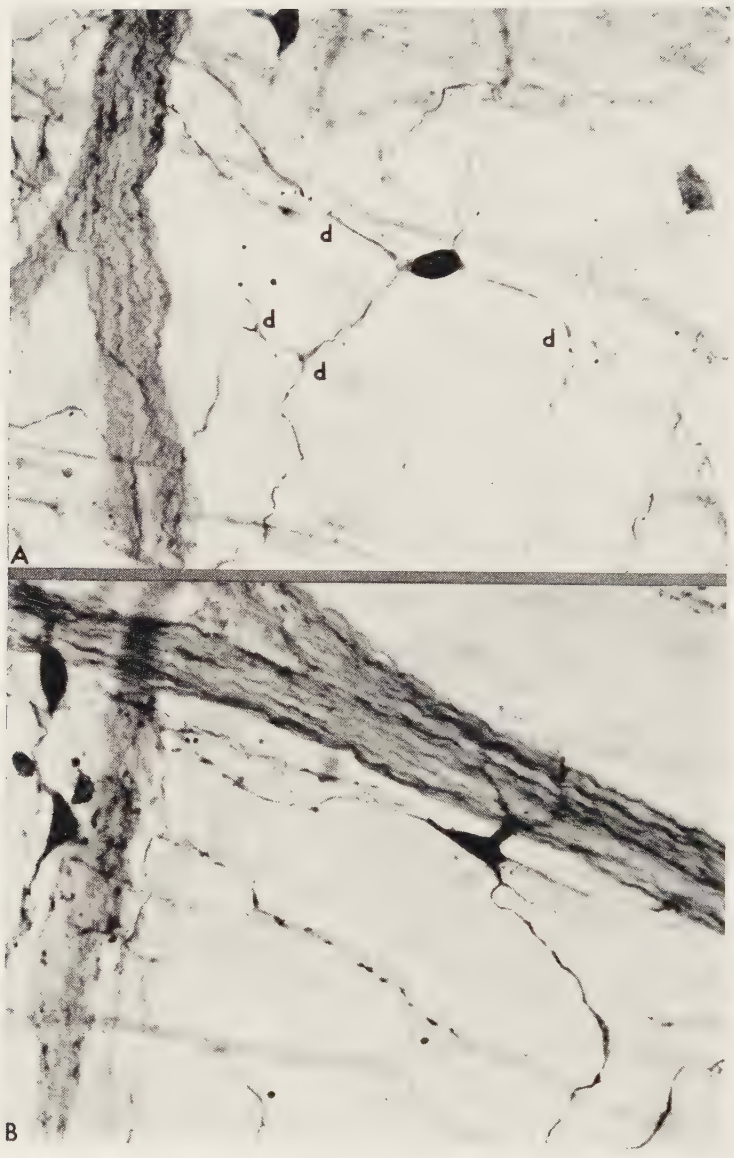


Fig. 39. — Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène (× 480).

A. Cellule interstitielle isolée avec quatre prolongements principaux se divisant rapidement. Noter le léger épaississement triangulaire aux points de division *(d)*.

B. Cellule interstitielle le long d'une travée du plexus d'Auerbach. Une partie de ses prolongements semblent s'appliquer sur la travée.

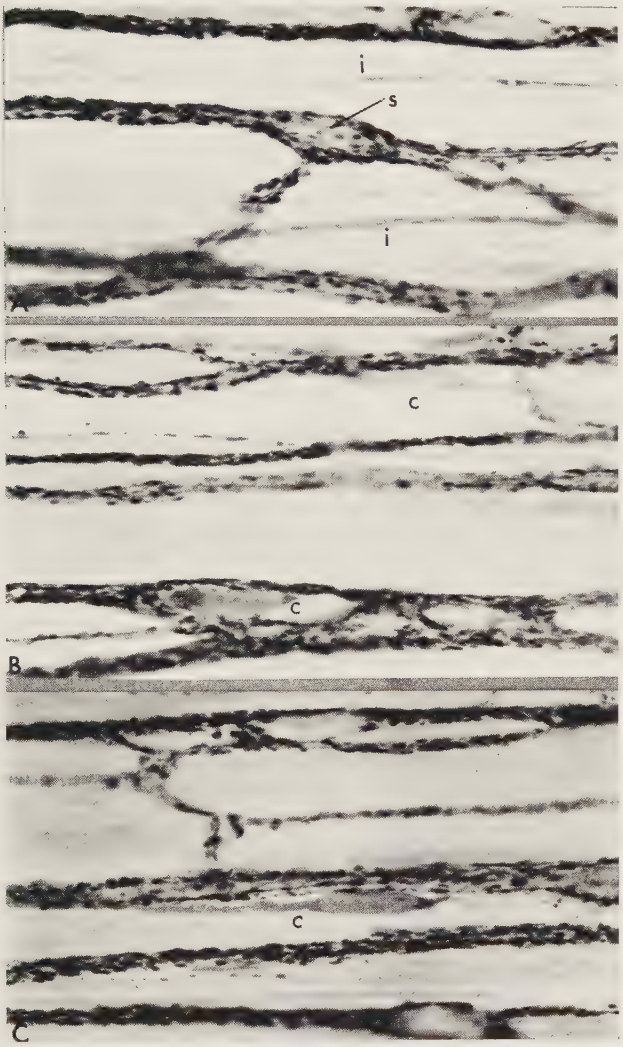


Fig. 40. — Intestin de Cobaye. Méthode de Champy-Maillet (× 720). Coloration du plexus intramusculaire profond.

A. On voit entre les mailles quelques prolongements de cellules interstitielles, plus clairs *(i)*; *(s)* emplacement d'un noyau schwannien.

B et C. On distingue le corps de plusieurs cellules interstitielles *(c)* collées contre les faisceaux nerveux.

Fig. 41. — Intestin de Cobaye. Aspect de cellules interstitielles colorées par l'argent. (Bielschowsky-Gros.)

A (× 815). Dans une maille tertiaire du plexus d'Auerbach *(t)* on voit une cellule interstitielle de forme triangulaire *(c)* et, à côté, le prolongement d'une autre *(i)*.

B (× 1 240). Cellule interstitielle *(c)* en étoile à 5 branches à côté d'une travée nerveuse. On voit la parfaite indépendance de ces structures; *(s)*, noyau schwannien au carrefour d'une travée.

on peut dire qu'il y a deux types d'aspects. Dans le premier, bien représenté notamment chez le Cobaye, prédominent les structures fibrillaires, surtout dans les prolongements. Ceux-ci sont, dans ce cas, assez semblables à une fibre nerveuse colorée par une technique neurofibrillaire; ils restent toutefois bien reconnaissables par leur mode de ramification de type dichotomique, comportant de petits

Fig. 42. — Intestin de Cobaye (Bielschowsky-Gros). Dessin d'une partie d'une maille du plexus, limitée à droite par une travée primaire, en haut par une travée secondaire. *s*, noyaux schwanniens; *c. i.*, cellules interstitielles avec leurs prolongements et leurs bifurcations successives. On observe également, dans les mailles du plexus, des cellules granuleuses *(x)*, à contours imprécis, sans doute des histiocytes; *a*, point de jonction « anastomotique (?) » entre les prolongements de deux cellules interstitielles.

empâtements aux points de bifurcation (fig. 41). Le corps cellulaire, finement granuleux, ne contient que peu ou pas de structures fibrillaires : tout au plus peut-il être traversé par un faisceau fibrillaire passant d'un prolongement à un autre (fig. 42 *bis* et 43). Dans l'autre type, plus fréquemment obtenu chez le Lapin, le cytoplasme présente une structure finement alvéolaire. Les prolongements sont ici fran-

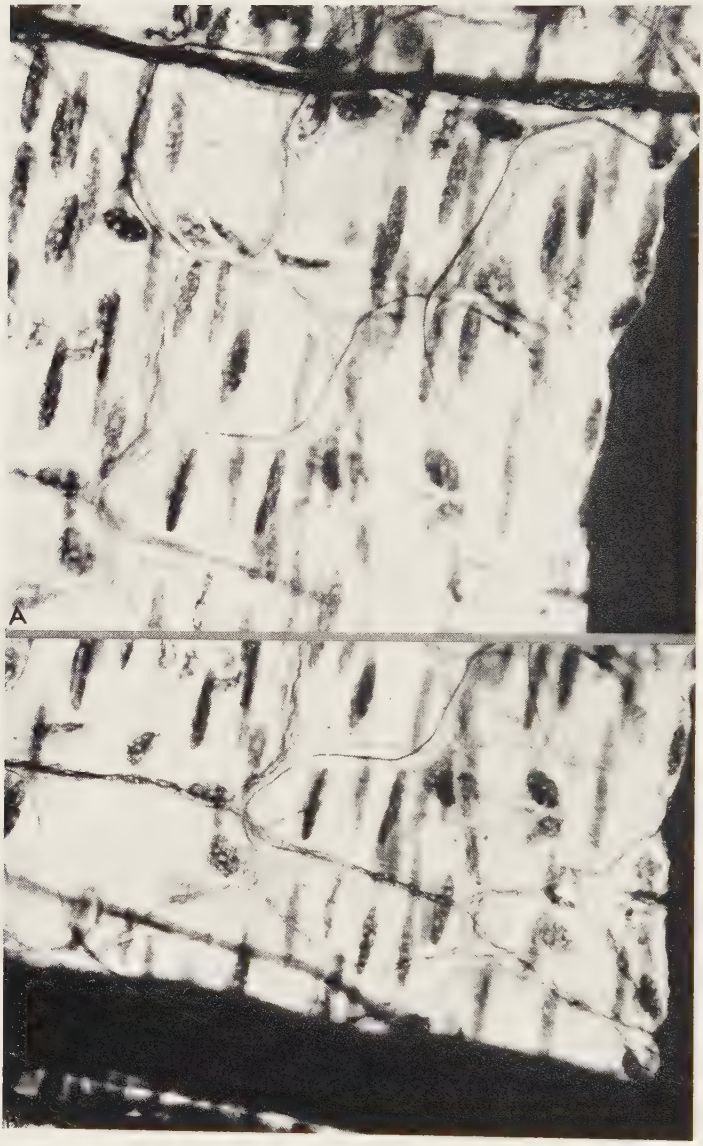


Fig. 42 *bis.* — Photographies correspondant au dessin de la figure 42. Photo A (× 490); photo B (× 440).

chement différents d'une fibre nerveuse par leur diamètre et leur structure (fig. 44 et 45). Toutefois, leurs ramifications les plus fines présentent parfois le type fibrillaire (fig. 45).

Fig. 43.

Calque de la figure 42 dans lequel on n'a fait figurer que les cellules interstitielles. *z*, points auxquels il n'est plus possible de suivre les prolongements.

B. — FORME

La forme des cellules interstitielles est fortement influencée par leur situation, et des différences très importantes se font jour selon qu'il s'agit des cellules disposées dans le plan du plexus d'Auerbach ou des cellules situées à l'intérieur du muscle lisse (cf. fig. 35 et 37, etc.). On ne saurait trop insister sur ce point, car c'est en tenant compte de cela que l'on peut rapprocher et comprendre un certain nombre de données apparemment hétéroclites de la littérature.

Dans les mailles du plexus d'Auerbach, elles se présentent comme des cellules étoilées, exceptionnellement bipolaires, de petite taille (une quinzaine de microns), ayant un noyau volumineux (10 microns de diamètre environ) (fig. 41 et 42).

Du corps cellulaire étoilé partent le plus souvent de 3 à 6 prolongements à peu près tous semblables, ramifiés dichotomiquement (cf. *supra*) (fig. 39).

A l'intérieur du muscle circulaire, le nombre de leurs prolongements varie dans les mêmes limites, mais la disposition est sensiblement

différente. Au lieu d'être disposés régulièrement autour du corps cellulaire, ils sont généralement orientés parallèlement à la grande dimension des cellules musculaires lisses, seule direction où leur croissance ne rencontre pas d'obstacles (fig. 36, 50).

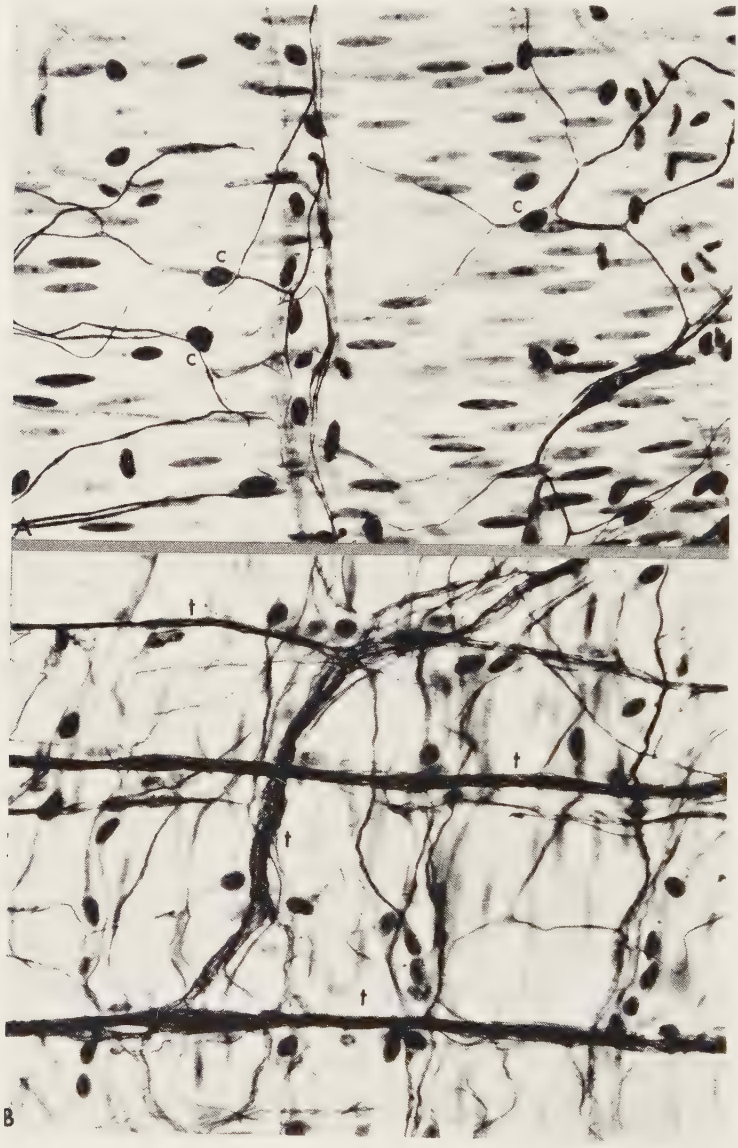


Fig. 44. — Intestin de Lapin. Cellule interstitielle au niveau du plexus d'Auerbach (× 290).

A. Coloration élective des cellules interstitielles *(c)* (Bielschowsky-Gros).

B. Coloration simultanée des cellules interstitielles et des travées nerveuses *(t)*, qui apparaissent très sombres (Bielschowsky-Jabonero).

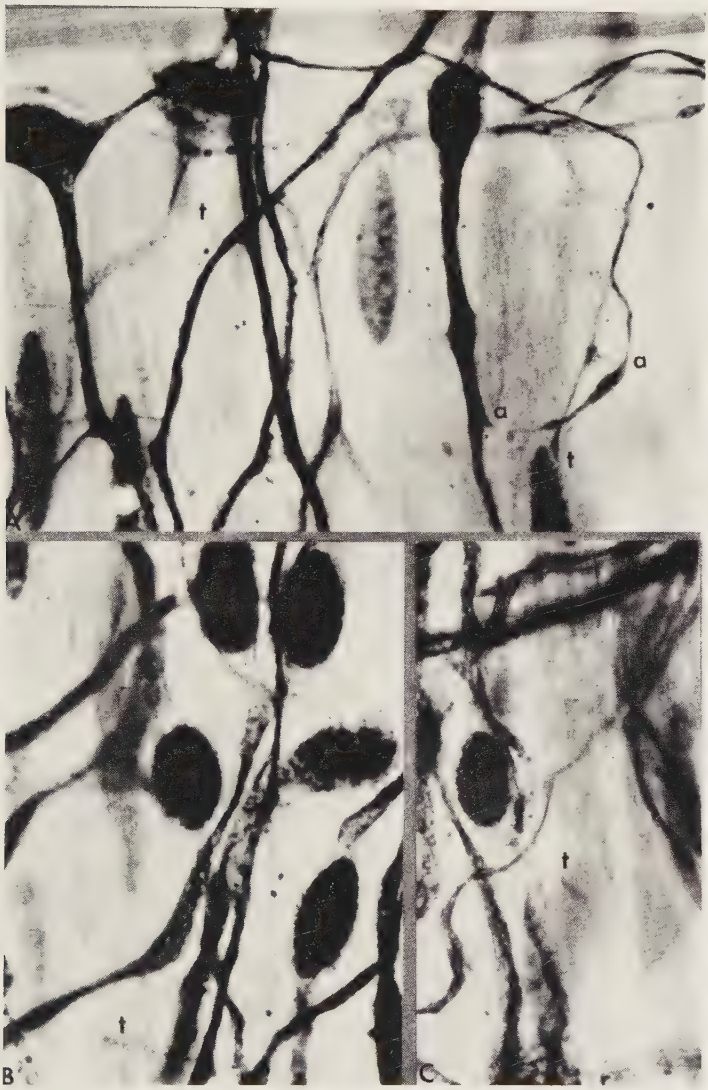


Fig. 45. — Intestin de Lapin. Méthode de Bielschowsky-Jabonero (× 1 090).

A, B et C. Vue à fort grossissement des anastomoses entre cellules interstitielles (*a*) et des terminaisons libres de prolongements (*t*).

C. — COMPORTEMENT VIS-A-VIS DES COLORANTS COLLOÏDAUX; DISTINCTION D'AVEC LES HISTIOCYTES

Les images fournies par les imprégnations argentiques de type panoptique montrent, dans les mailles du plexus d'Auerbach aussi bien que le long du plexus intramusculaire profond, en dehors des cellules interstitielles bien reconnaissables par leur forme, des cellules pourvues de prolongements de forme variée, généralement plus larges, plus courts que ceux des cellules interstitielles, et remarquables par leur aspect alvéolaire ou granuleux (fig. 42, 46 *b*). Je les appelais cellules X dans mon article de 1952.

Dès 1940, Ottaviani et Cavazzana avaient montré l'existence simultanée, dans les mailles du plexus d'Auerbach du Cobaye, de cellules interstitielles et d'histiocytes qui se distinguent par leur comportement très différent vis-à-vis du bleu trypan injecté de façon chronique.

Nous avons renouvelé cette expérience, la seule différence consistant à substituer le rouge trypan au bleu trypan pour mettre en évidence les propriétés granulopexiques des cellules. Il nous a semblé, en effet, qu'il serait plus facile de distinguer les cellules ayant emmagasiné du rouge trypan sous forme d'inclusions rougeâtres ou brunâtres après la coloration des cellules interstitielles par le bleu de méthylène, car celles-ci ont souvent un aspect granuleux après cette coloration, qui risque d'entraîner des confusions avec le bleu trypan.

Nous avons procédé de la façon suivante, inspirée d'Ottaviani et Cavazzana (1940) : tous les 2 jours, on fait une injection intrapéritonéale d'une solution de rouge trypan à saturation dans du liquide physiologique (1,5 ml pour un Cobaye de 300 g, 0,2 ml pour une Souris de 25 g), pendant une durée de 2 à 3 semaines, afin d'obtenir une saturation du système histiocytaire par le rouge trypan. A la fin du traitement, les animaux sont perfusés par une solution de bleu de méthylène pour colorer les cellules interstitielles (v. Matériel et Méthodes).

L'observation sur le frais immédiatement après la perfusion montre, en dehors des cellules interstitielles colorées en bleu, d'autres cellules également situées dans les mailles du plexus d'Auerbach, qui n'ont pas pris le bleu, mais sont devenues repérables par les grosses granulations rouges ou brunes qu'elles contiennent. Par contre, les cellules colorées en bleu ne présentent aucune inclusion rouge.

La fixation par le molybdate d'ammonium peut conserver les inclusions colorées en rouge, mais dans des conditions aussi aléatoires que

le bleu de méthylène. Toutefois, nous avons pu obtenir de cette façon quelques préparations définitives (fig. 47 *b*, *c*).

Notre conclusion est que les cellules interstitielles ne présentent

Fig. 46. — Intestin de Cobaye. Méthode de Bielschowsky-Gros (× 1 230).
A. Cellule interstitielle, à prolongements d'aspect fibreux.
B. Histiocyte, à cytoplasme alvéolaire.

pratiquement aucune activité granulopexique dans les conditions de l'expérience. Il semble qu'elles se comportent un peu différemment vis-à-vis du bleu trypan, puisque Ottaviani et Cavazzana (1940), Ottaviani et *al.* (1962) ont noté de faibles propriétés granulopexiques vis-à-vis de celui-ci.

De toute façon, dans les deux cas, la différence est éclatante dans le comportement des deux types de cellules vis-à-vis des colorants colloïdaux, et cette expérience confirme pleinement la coexistence dans les mailles du plexus d'Auerbach de cellules interstitielles et d'histiocytes.

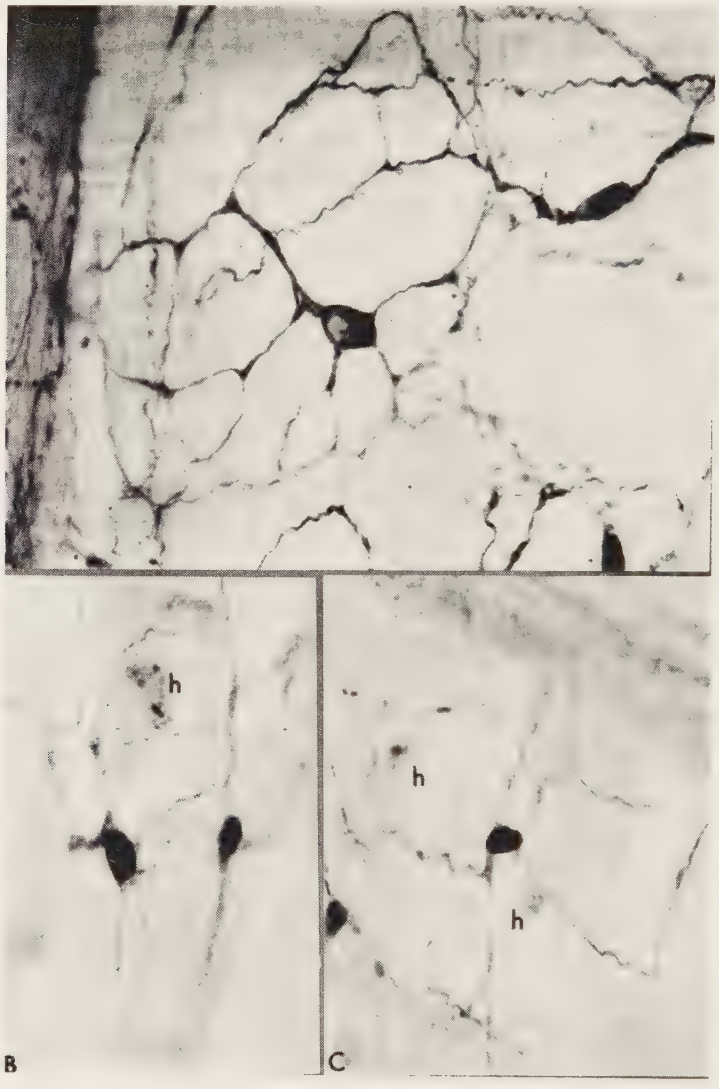


Fig. 47. — Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène.

A (× 600). Nombreuses anastomoses entre prolongements des cellules interstitielles.

B et C. Préparation de l'intestin d'un animal traité par le rouge trypan, puis ensuite perfusé par le bleu de méthylène. Ce dernier a coloré les cellules interstitielles. En *h*, on voit les amas de granules rouges ingérés par les histiocytes, qui permettent de les identifier. Pas d'athrocytose dans les cellules interstitielles.

D. — DONNÉES HISTOCHIMIQUES

Nos observations d'ordre histochimique sont relatives à deux propriétés qui peuvent être considérées comme parmi les plus caractéristiques des neurones du système nerveux végétatif : la basophilie cytoplasmique et l'activité acétylcholinestérasique.

La recherche d'une quelconque basophilie cytoplasmique, à défaut de corps de Nissl typiques qui n'existent pas dans les cellules gryochromes du plexus d'Auerbach, s'est révélée décevante, tant par la coloration à la gallocyanine selon Einarson (1935) que par la pyronine (selon la méthode de Unna). Ces colorations ont été pratiquées sur des clivages de la paroi intestinale, de façon que les cellules interstitielles soient au contact direct du colorant. Les neurones du plexus d'Auerbach, pourtant moins accessibles au colorant que les cellules interstitielles, servaient de témoins. Ils ont toujours manifesté une nette basophilie cytoplasmique; en particulier, les quelques neurones disséminés le long des travées secondaires, qui se trouvent du point de vue de la pénétration des colorants dans une position tout à fait analogue aux cellules interstitielles, se colorent bien. Par contre, les cellules interstitielles ne peuvent être identifiées sur ces préparations; elles sont, en fait, dépourvues de toute basophilie.

L'autre caractère très répandu, sinon absolument général, des neurones du système nerveux autonome est la présence d'une activité cholinestérasique dans le cytoplasme. Là encore tous les essais pratiqués se sont révélés négatifs, alors que les neurones et les travées du plexus d'Auerbach se colorent fort bien sur les mêmes préparations (fig. 31 *a*).

E. — ULTRASTRUCTURE DES CELLULES INTERSTITIELLES

L'étude au microscope électronique pose d'abord le problème de l'identification des cellules interstitielles sur les micrographies électroniques. En effet, entre les travées du plexus d'Auerbach, en dehors des éléments tissulaires dont l'identification est immédiate (capillaires, faisceaux nerveux, etc.), on rencontre dans l'intestin de Souris deux types de cellules aux caractères nettement tranchés : le groupe le moins nombreux correspond à des cellules possédant une couche assez mince de cytoplasme périnucléaire, toujours très dense à cause de l'abondance des grains de Palade qu'il contient; le type le plus répandu représente au contraire un cytoplasme au fond très clair, où les grains de Palade sont en quantité faible ou très faible (Pl. XXXI et XXXIII).

Ce que nous avons dit plus haut (v. p. 538) permet de penser que ces deux types de cellules correspondent l'un aux cellules interstitielles, l'autre aux histiocytes. Pour établir la correspondance entre les aspects fournis par le microscope électronique et les types distingués par la microscopie ordinaire, nous avons eu recours au marquage des histiocytes par injection répétée de rouge trypan. Dans ces conditions, après fixation et traitements habituels, le type cellulaire à cytoplasme dense est considérablement modifié par l'apparition de nombreuses inclusions plus ou moins volumineuses (Taxi, 1958). Il semble bien que l'un des stades ultimes de l'évolution de ces inclusions comporte des structures lamellaires plus ou moins altérées, correspondant sans doute pour une part aux inclusions colorées visibles au microscope ordinaire (Pl. XXXII). Il s'agit d'un phénomène de formation de « figures myéliniques », tel qu'il en a été observé déjà en diverses occasions dans les histiocytes, notamment par Policard, Collet et Prégermain (1958), dans le poumon. C'est donc le type à cytoplasme dense qui correspond aux histiocytes.

L'autre type ne présente à peu près aucune modification, au moins si l'on limite les injections à un temps de 2 ou 3 semaines. C'est lui qui correspond aux cellules interstitielles de Cajal, qui ont un cytoplasme étonnamment peu dense par suite de sa pauvreté en grains de Palade. Il faut préciser qu'au temps où les expériences pour distinguer les cellules interstitielles des histiocytes ont été faites (1958), nous utilisions encore l'inclusion au métacrylate. Depuis, l'emploi de l'araldite comme milieu d'inclusion nous amène à nuancer nos propos initiaux. Il nous paraissait probable dès cette époque, et nous l'avons dit, qu'un artefact était à l'origine de cette sorte d'œdème cellulaire responsable de l'aspect « vide », si caractéristique des cellules interstitielles; dans notre esprit il s'agissait d'un artefact de fixation. On sait aujourd'hui que c'est l'inclusion qui était avant tout responsable de ces gonflements. Avec l'araldite, l'ensemble du cytoplasme n'a plus cet aspect. La densité moyenne paraît sensiblement plus forte; il n'empêche que la différence avec les histiocytes reste en général très nette, quoique moins outrée (Cf. Pl. XXXIII, XXXIV et fig. 55). D'autre part, il semble que cette différence soit spécialement claire chez la Souris. Elle est moins accusée chez le Cobaye, par exemple, et cela peut expliquer que certains auteurs ne soient pas parvenus sur ces espèces à distinguer les deux types de cellules.

Le cytoplasme des cellules interstitielles contient des mitochondries, du réticulum endoplasmique agranulaire, ainsi que quelques vésicules bordées de grains denses (forme très dispersée d'ergastoplasme), et des grains de Palade en quantité variable, mais jamais très importante. Mitochondries et vésicules de réticulum endoplasmique sont souvent groupées en plages, le reste du cytoplasme paraissant presque vide. Les vésicules de réticulum endoplasmique sont parfois groupées en empilements réguliers caractéristiques de l'appareil de Golgi (Pl. XXXIII).

D'autres structures, bien que beaucoup plus exceptionnelles, méritent d'être signalées : des vésicules à cœur dense, à contour souvent irrégulier, de taille variable (Pl. XXXI et XL, fig. 3). Leur forme suggère qu'elles sont des produits de sécrétion contenus dans des vésicules de réticulum endoplasmique.

Enfin, dans des préparations fortement colorées sur blocs par l'acétate d'uranium, des structures fibrillaires, à la vérité peu abondantes, ont pu être observées dans le cytoplasme (Pl. XXXI, fig. 2). Il est possible qu'elles soient responsables des colorations de type fibrillaire que l'on peut obtenir dans ces cellules avec les imprégnations argentiques, quoiqu'elles soient en bien faible quantité pour cela, et que des coagulations axiales de vésicules pourraient tout aussi vraisemblablement rendre compte du phénomène.

F. — CONNEXIONS DES PROLONGEMENTS DES CELLULES INTERSTITIELLES

I. — MICROSCOPIE ORDINAIRE

Le destin des prolongements des cellules interstitielles est variable et dépend dans une large mesure, comme la forme des cellules, du niveau où elles sont situées.

Deux cas assez différents sont à considérer :

1° Les prolongements n'entrent pas en relation avec un faisceau nerveux. Ils restent isolés ou associés à d'autres prolongements de cellules interstitielles. Ils se terminent soit librement par une sorte de voile terminal (fig. 45 *b*, *c*) qui « se perd » entre les autres cellules, soit par des filets ténus qui rejoignent un prolongement d'une autre cellule interstitielle, réalisant une anastomose (fig. 45 *a*).

2° Les prolongements acquièrent, après un trajet libre de longueur variable, des rapports étroits avec une travée nerveuse. Dans ce cas, selon la méthode employée, la distinction d'avec les fibres nerveuses est plus ou moins aisée. Nous envisagerons maintenant avec quelque détail ces deux possibilités.

1° Terminaisons libres et anastomoses.

Il n'y a rien de spécial à dire des terminaisons libres, sinon qu'elles ne ressemblent pas du tout à une terminaison nerveuse (ni anneaux, ni boutons).

L'existence des anastomoses a été admise par Cajal (1889 *b*, 1893, 1911) comme une exception à la doctrine du neurone. C'est sur les

préparations obtenues par le bleu de méthylène postvital qu'elles apparaissent le plus clairement (fig. 45 *a*, 47 *a* et 48). On remarque que les « anastomoses » ne se réalisent pas, en général, par des prolongements de diamètre important débouchant l'un dans l'autre, comme Cajal (1911) l'a figuré trop schématiquement, mais au contraire par de fins tractus ou ponts cytoplasmiques reliant latéralement deux prolongements ou terminant l'un d'eux. Nous verrons dans la discussion que ce point est important.

Fig. 48. — Dessin des anastomoses *(a)* entre cellules interstitielles au niveau du plexus d'Auerbach de l'intestin de Cobaye. Bleu de méthylène (× 800).

L'existence de telles anastomoses peut être considérée comme certaine car, en dehors des préparations au bleu de méthylène, dans lesquelles on peut s'interroger sur l'étendue des artefacts dus à la fixation par le molybdate d'ammonium, on a pu retrouver les mêmes aspects sur des pièces fixées par l'acide osmique tamponné ou par le liquide de Helly, et colorées après clivage par le vert de Janus B (Taxi, 1953). Toutefois, il est bien évident que ces préparations ne permettent pas de savoir s'il y a vraiment continuité de substance au niveau de ces connexions, puisque les membranes plasmiques ne sont pas observables dans les conditions de coloration et de grossissement réalisées.

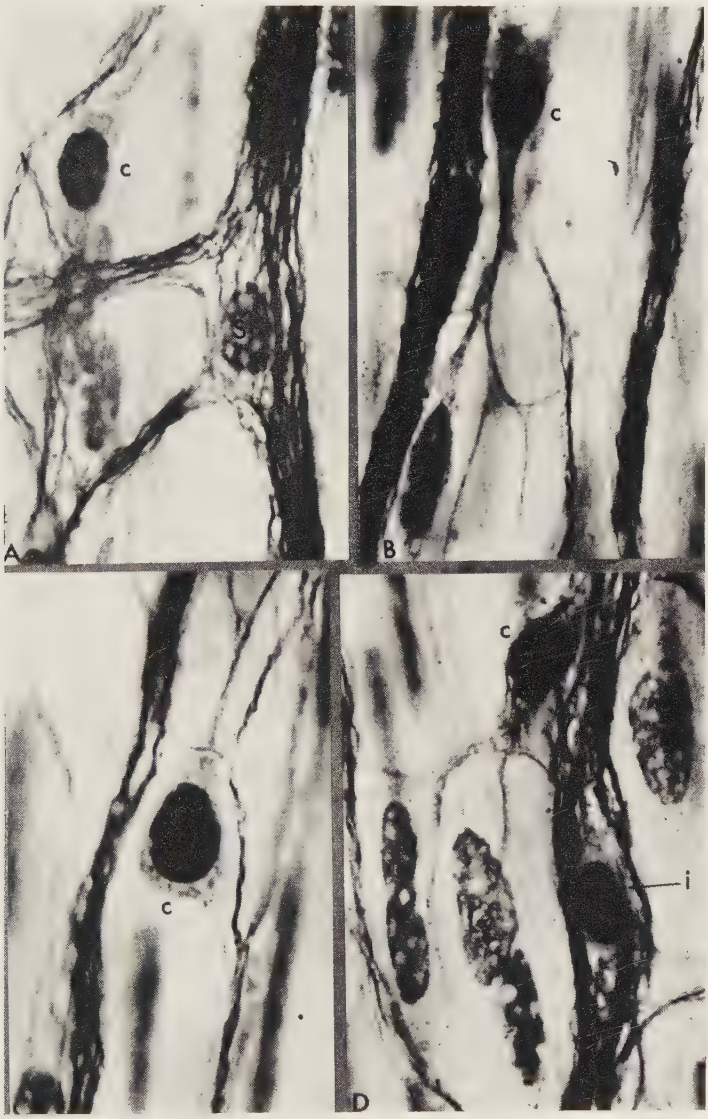


Fig. 49. — Intestin de Cobaye. Plexus intramusculaire profond. (Bielschowsky-Jabonero.)

A, B, C et D (× 1 090).

Ici les noyaux des cellules interstitielles sont colorés en noir foncé. Les cellules interstitielles *(c)* sont placées le long des travées ou entre les deux branches d'une travée nerveuse (fig. D. *i*). Leurs prolongements ont leur propre trajet, distinct de celui des travées. *s*, noyau schwannien. Dans la figure B, remarquer la ramification des prolongements qui rappelle bien ce que l'on voit dans certaines images de la méthode de Golgi (fig. 35 B).

Les micrographies électroniques devraient, en principe, permettre de régler cette question. Disons qu'actuellement elles ne nous ont point fourni d'images suggérant qu'il existe de véritables anastomoses. Mais la démonstration définitive ne pourra être apportée que par l'examen de coupes strictement sériées sur une assez longue distance, qui n'ont pu encore être réalisées.

En définitive, le point important est que, quelle que soit la signification réelle de ces aspects, ils représentent un mode de connexion inconnu entre les prolongements de cellules nerveuses (sauf dans le cas très particulier de la culture de tissu).

2° Rapports des prolongements avec les travées nerveuses.

Ces rapports sont particulièrement étroits au niveau du plexus intramusculaire profond, où nous les étudierons tout spécialement.

Avec la méthode de Golgi, les caractères des prolongements sont nettement différents de ceux des fibres nerveuses, au moins sur la plus grande partie de leur longueur; celles-ci sont régulièrement variqueuses, alors que les prolongements des cellules interstitielles ne présentent pas de variations régulières de diamètre (fig. 35 *b* et 36).

Même lorsque les prolongements sont étroitement associés à une travée nerveuse, la distinction des deux est en général assez aisée. Souvent la coloration n'est pas tout à fait la même. Les mêmes observations peuvent être faites à propos des images fournies par la méthode de Maillet, où les prolongements des cellules interstitielles tranchent par leur coloration plus claire (fig. 40); avec le bleu de méthylène également on les distingue bien, car ils ne sont pas variqueux et se colorent souvent indépendamment des fibres nerveuses (fig. 37 *b* et 50).

Le problème est plus complexe lorsqu'on s'adresse aux préparations fournies par les imprégnations argentiques, parce que dans ce cas la différence est beaucoup moins nette, parfois inexistante, entre l'aspect des fibres nerveuses colorées par une méthode neurofibrillaire et celui des plus fins prolongements des cellules interstitielles (fig. 41 et 42). C'est pourquoi, lorsqu'un prolongement s'applique à la surface d'un faisceau de fibres, il devient rapidement impossible de le distinguer des neurites sur ce type de préparations, en raison des changements d'orientation et des chevauchements des fibres. Néanmoins, on peut identifier les prolongements par leur rattachement aux corps des cellules interstitielles (fig. 49), et par le fait que la plupart d'entre eux restent indépendants des faisceaux nerveux jusqu'à leur extrémité visible, bien qu'ils soient assez semblables aux neurites.

Fig. 50. — Dessin. Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène (× 750). Les cellules interstitielles sont ici appliquées contre la travée nerveuse, peu colorée et représentée de façon semi-schématique.

II. — APPORT DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Sur les micrographies électroniques, on reconnaît au niveau du plexus d'Auerbach, selon les critères indiqués plus haut, les corps des cellules interstitielles et de nombreux prolongements indépendants des

travées nerveuses. Il y a aussi parfois des rapports d'étroit voisinage, qui ne posent pas en général de problèmes d'identification.

Nous n'avons pas rencontré souvent, à ce niveau, d'images suggérant l'intégration d'un prolongement de cellule interstitielle à une travée nerveuse.

Il n'en est pas de même au sein de la musculeuse circulaire, tout spécialement au niveau du plexus intramusculaire profond.

L'étude des ultrastructures n'apporte malheureusement que des éléments limités pour distinguer les fibres nerveuses et les prolongements de cellules interstitielles, tous deux pauvres en organites. Ceux-ci ne contiennent que de rares mitochondries (moins, semble-t-il, que les fibres nerveuses), des vésicules de réticulum endoplasmique vides ou quelquefois avec une inclusion dense. Ils peuvent contenir des grains de Palade, mais en faible quantité : dans ces conditions beaucoup de sections ultraminces n'en présentent pas et ce critère, théoriquement excellent, est en fait rarement utilisable pour les distinguer des fibres nerveuses.

L'interprétation reste toutefois relativement aisée tant que les rapports ne sont pas trop étroits. Mais, dans certains cas, les prolongements viennent se coller contre les travées, ce qui ne saurait surprendre si l'on veut bien se rappeler certaines images de microscopie ordinaire (fig. 42 *bis* et 50).

Les rapports avec les autres constituants des travées sont alors analogues à ceux des fibres nerveuses entre elles ou à ceux du cytoplasme schwannien avec les fibres nerveuses (Pl. XXXIV). Le problème de l'identification des structures participant à la constitution du plexus intramusculaire profond devient souvent très délicat en l'absence de coupes sériées. C'est pourquoi nous abandonnerons momentanément les cellules interstitielles pour nous intéresser aux cellules de Schwann avant de reprendre utilement la discussion de ces questions.

III. — CARACTÈRES DES CELLULES DE SCHWANN SUR LES MÊMES PRÉPARATIONS

Pour pouvoir procéder à une comparaison valable des deux types de cellules considérées encore aujourd'hui comme équivalentes par beaucoup d'auteurs, il faut déterminer quels sont les caractères des cellules de Schwann dans les mêmes préparations qui ont servi à étudier les cellules interstitielles. Si l'on en croit Cajal (1911, 1934), les cellules de Schwann, et notamment leurs noyaux, ne sont jamais colorés par la méthode de Golgi ou le bleu de méthylène postvital. Nous avons pu

vérifier le bien-fondé de cette opinion dans nos préparations. L'emplacement des noyaux schwanniens se voit en négatif à l'intérieur des travées nerveuses qui sont souvent un peu renflées à ce niveau (fig. 60 *b*). Ce n'est que très exceptionnellement que l'on peut rencontrer des noyaux schwanniens colorés dans de telles préparations.

Fig. 51. — Intestin de Cobaye. Méthode de Bielschowsky-Jabonero. Noyaux de cellules de Schwann *(s)*.

A (× 1 240); B (× 1 350). Plexus d'Auerbach.

C (× 1 240); D (× 1 240). Plexus intramusculaire.

A la différence de ceux des cellules interstitielles, les noyaux schwanniens sont toujours situés au sein des travées (cf. fig. 49).

Il n'en va pas de même avec les imprégnations argentiques obtenues par le nitrate d'argent ammoniacal ou le carbonate d'argent ammoniacal. Dans les imprégnations « poussées » — et elles le sont toujours lorsque l'on veut colorer les plus fins faisceaux amyéliniques —, beaucoup de noyaux se colorent, et en particulier ceux des cellules de Schwann. Ainsi l'électivité de la méthode devient relative, et des cellules interstitielles, des histiocytes, des capillaires sont souvent colorés à des degrés divers en même temps que les fibres nerveuses.

Les noyaux schwanniens se présentent sous deux formes :

1° une forme allongée lorsqu'ils sont situés au sein des travées les plus minces (fig. 51 *d* et 52 *a*) ;

2° une forme ronde lorsqu'ils sont situés dans les grosses travées ou bien au carrefour de travées fines (fig. 51 *a*).

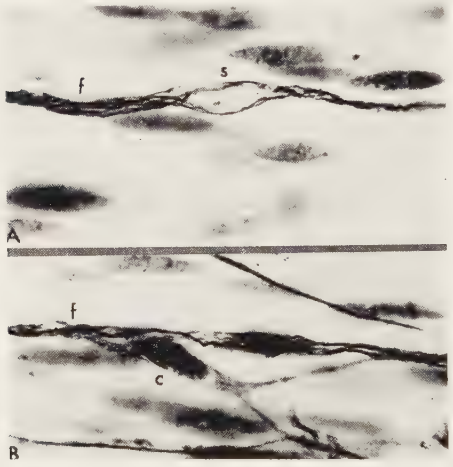


Fig. 52 (× 675).

Noyau schwannien et cellule interstitielle dans la musculeuse intestinale longitudinale du Lapin. Méthode de Bielschowsky-Gros.

On remarque, ici également, la différence de position du noyau schwannien *(s)* et de la cellule interstitielle *(c)* par rapport aux faisceaux nerveux *(f)*.

Pour pousser plus loin la comparaison, nous avons tenté de modifier un peu la méthode panoptique de del Rio Hortega, de façon à obtenir assez régulièrement des images de même type que celles obtenues de façon exceptionnelle par Riegele (1932) avec la méthode de Bielschowsky-Gros (v. Techniques, p. 426).

Dans les préparations de type panoptique, les travées du plexus se présentent sous forme de rubans cytoplasmiques ajourés dans lesquels les noyaux apparaissent souvent en négatif, les nucléoles étant seuls colorés. C'est au sein de ce cytoplasme que sont situés les neurites. Dans la plupart des cas, les imprégnations sont un peu mixtes et certaines parties de neurites se colorent également (fig. 53). L'obtention de telles préparations est favorisée par la brièveté de la fixation : si l'on conserve les mêmes pièces dans le formol, on pourra obtenir une coloration élective des fibres et cellules nerveuses quelques semaines plus tard. On ne pourra donc pas penser que les premières colorations intéressaient des travées anormales.

Ces préparations permettent en général d'observer également au moins les silhouettes de cellules interstitielles, qui apparaissent encore une fois bien distinctes du plexus (fig. 53).

Pour juger des caractères cytologiques des cellules de Schwann, ainsi que des rapports précis des divers constituants des travées, on a eu recours aux micrographies électroniques.

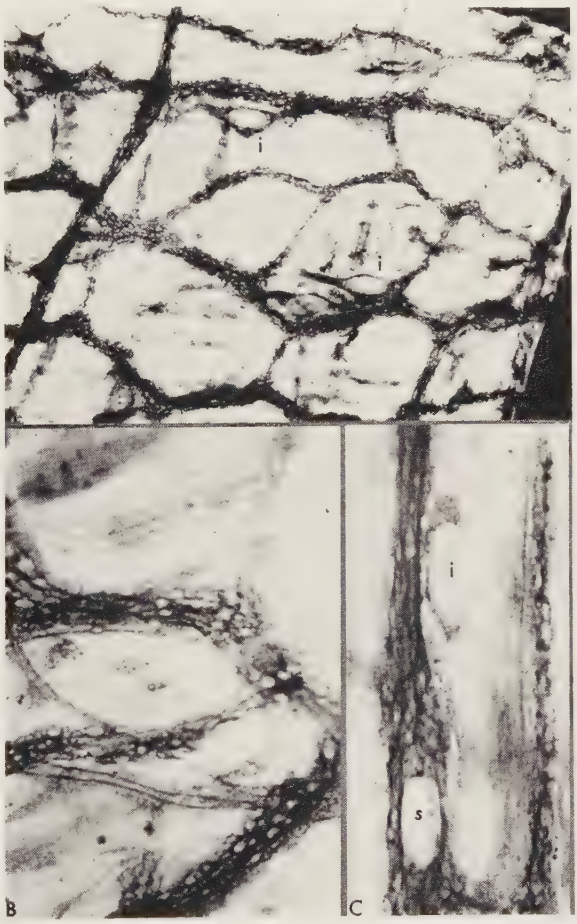


FIG. 53.

Intestin de Cobaye. Coloration du cytoplasme schwannien des travées nerveuses du plexus d'Auerbach (fig. A, B) et du plexus intramusculaire profond (fig. C). Méthode panoptique de Del Rio Hortéga modifiée. *i*, cellules interstitielles; *s*, noyau schwannien non coloré dans la travée.

A (× 340).

B, C (× 900).

Nous ne nous intéresserons ici qu'aux travées minces (troisième ordre du plexus d'Auerbach, et surtout intramusculaires), les autres ne posant pas les mêmes problèmes d'identification des constituants (v. Pl. III). On sait que les rapports des cellules de Schwann et des neurites ont été définis à l'échelle du microscope électronique d'abord par GASSER (1952, 1955), et souvent confirmés depuis dans de très nombreux travaux, parmi lesquels on peut citer comme spécialement importants ceux de ROBERTSON (1958) et ELFVIN (1958). Dans les cas les plus

typiques, par exemple dans les connectifs du système sympathique dorsal, et de façon générale dans les gros nerfs amyéliniques (fig. 54), ces auteurs ont pleinement confirmé, naturellement en la précisant, la conception de la « fibre amyélinique composée », formulée et soutenue depuis longtemps avec une géniale intuition par Nageotte (1911 *b*, *c*, 1922). Les neurites sont inclus, au sein de la cellule de Schwann, dans des loges le plus souvent individuelles, la loge étant reliée à la surface

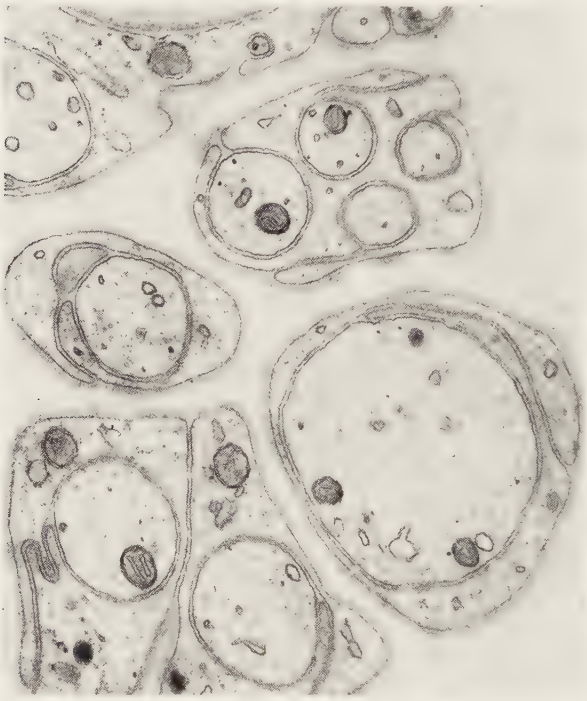


Fig. 54.

Connectif de chaîne sympathique dorsale du Rat. Groupe de fibres amyéliniques simples et d'une fibre amyélinique « composée », comportant 4 neurites, dans la même cellule de Schwann; chacune est reliée à la surface par un mésaxone. (× 24 400.)

de la cellule par un mésaxone. Cette disposition n'est pas totalement absente des plexus périphériques, mais elle est exceptionnelle. En première approximation, on peut dire que les rapports des cellules de Schwann avec les fibres nerveuses deviennent d'autant plus lâches qu'on est dans une situation plus périphérique, et donc qu'on a affaire à des faisceaux plus petits. Dans ceux qui ne comportent que quelques fibres, l'élément schwannien est généralement représenté par une petite plage de cytoplasme appliquée à la surface de quelques-unes des fibres du faisceau (Pl. XXXIV et XXXV, fig. 2). De dimensions réduites, ces plages de cytoplasme schwannien ne comportent guère de structures caractéristiques : rares mitochondries, quelques grains de Palade associés ou non au réticulum endoplasmique. Il reste les gliofilaments, structure plus caractéristique, mais peu abondante à ce niveau.

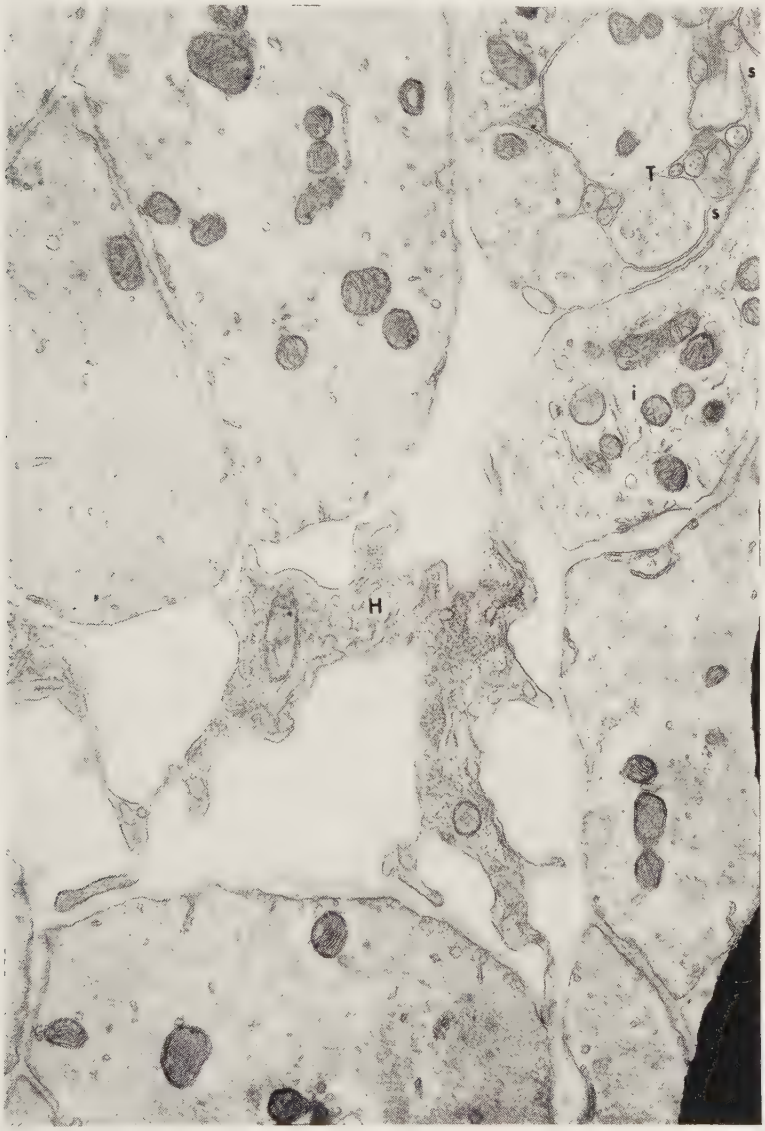


Fig. 55 (× 24 000). — Intestin de Souris.

Coupe passant dans la musculeuse circulaire, près du plexus intramusculaire profond, dont on voit une travée *(T)* avec son mince satellite schwannien *(s)*, contre lequel est appliquée une cellule interstitielle *(i)*, bien différente de l'histiocyte *(h)*.

En l'état actuel de la question, c'est essentiellement au fait qu'elles se moulent sur les fibres nerveuses que l'on peut reconnaître les plages de cytoplasme schwannien (Pl. XXXIV, XXXV, fig. 55, etc.). Cela ne va pas, naturellement, sans poser quelquefois des problèmes.

IV. — DISCUSSION GÉNÉRALE SUR LA NATURE DES CELLULES INTERSTITIELLES

Il s'agit maintenant de confronter les données établies ci-dessus avec les diverses hypothèses formulées à propos de la nature des cellules interstitielles.

A. — LES CELLULES INTERSTITIELLES SONT-ELLES DE NATURE NERVEUSE ?

Les seules preuves indiscutables qui permettraient de répondre à cette question sont naturellement électrophysiologiques. Malheureusement, ces preuves ne semblent pas actuellement à la portée des expérimentateurs, étant donné la petite taille des cellules interstitielles et leur dispersion.

Aussi doit-on essayer de déduire la signification fonctionnelle, qui restera de toute façon hypothétique, d'arguments tirés de l'anatomie microscopique et de la cytologie. Comme nous l'avons dit, les cellules interstitielles étaient pour Cajal les « neurones sympathiques interstitiels », neurones « primitifs », et cette idée est restée sienne jusqu'à la fin de sa vie (1934). Elle reposait sur les faits suivants :

1° La coloration des cellules interstitielles par des méthodes réputées très électives pour le tissu nerveux (méthode de Golgi et bleu de méthylène).

2° Le fait que les prolongements des cellules interstitielles contribuaient à former, au moins en grande partie, les faisceaux intramusculaires de l'intestin, notamment du plexus intramusculaire profond.

En ce qui concerne le premier argument, on peut remarquer qu'aucune méthode de coloration, dont les bases chimiques sont presque toujours mal connues, ne peut être considérée comme strictement élective. Il n'est que de rappeler que la méthode de Golgi peut colorer certaines cellules névrogliques, des capillaires ou même des canalicules sécréteurs dans certaines glandes. Quant au bleu de méthylène, il colore les érythrocytes, les fibres élastiques, etc.; même la méthode de Cajal, réputée des plus électives, a pu donner entre les mains de Tello (1922) une coloration fibrillaire de cellules conjonctives. La notion d'électivité étant essentiellement relative, il ne paraît

pas possible qu'elle puisse servir à la discrimination dans un cas ambigu comme celui des cellules interstitielles.

Si maintenant on confronte en détail les caractères cytologiques et histochimiques, le contraste entre cellules interstitielles et neurones est total.

Il est vrai que Leeuwe (1937), suivi par Boeke (1943), a pensé avoir mis en évidence des corps de Nissl, ou du moins une substance basophile, dans les cellules interstitielles de l'intestin de Grenouille. Mais ses illustrations sont peu convaincantes.

Chez les Mammifères, les observations sur les micrographies électroniques ont parfaitement confirmé nos premières observations avec la gallocyanine ou la pyronine : le cytoplasme des cellules interstitielles est dans l'ensemble pauvre en grains de Palade et en ergastoplasme, responsables de la basophilie.

D'autre part, ces cellules nous sont apparues dépourvues de toute activité cholinestérasique, dont la présence est une propriété sinon générale, du moins très répandue des neurones du système nerveux autonome. Koelle (1951) avait mentionné l'existence d'une cholinestérase non spécifique au niveau des cellules interstitielles. Mais en l'absence d'iconographie, nous sommes enclins à penser qu'il s'agit d'une confusion avec des noyaux schwanniens situés à certains carrefours des plexus intramuraux.

Leurs somas sont dépourvus de véritables neurofibrilles au microscope ordinaire (fig. 41); leur cytoplasme a un aspect réticulé ou finement granuleux.

En ce qui concerne les prolongements des cellules interstitielles, on retiendra que, s'ils se colorent indubitablement dans des conditions très voisines des fibres nerveuses, ils n'en présentent pas moins un aspect assez différent. Comme le notait déjà Dogiel (1895 *a*), nous avons constamment vérifié qu'ils ne présentent pas les varicosités régulièrement disposées des fibres nerveuses (fig. 35 *b*, 36).

De même, leur mode de ramification dichotomique, avec empâtement triangulaire aux fourches, est différent de celui des fibres nerveuses. Enfin, au moment où ils naissent du corps cellulaire, ils sont isolés, dépourvus de tout satellite névroglique; de tels neurites, nus à la sortie du neurone, n'existent nulle part ailleurs chez les Vertébrés. Leur terminaison ne présente jamais non plus les anneaux ou boutons caractéristiques des fibres nerveuses (fig. 45).

Il est vrai que certains d'entre eux, en proportion variable suivant les niveaux, finissent par rejoindre une travée nerveuse et se coller contre elle. Mais cela peut-il suffire pour conclure à leur nature nerveuse ? Le fait même que l'on rencontre sur les micrographies électroniques nombre de prolongements de cellules interstitielles aisément identifiables au voisinage immédiat des travées nerveuses, mais non intégrés à elles, est plutôt en faveur de l'autonomie de ce type de cellule, face aux neurones et à leurs prolongements toujours groupés en faisceaux. Les contacts avec les travées nerveuses ne semblent pas

avoir d'autre signification qu'un phénomène fortuit, fréquent surtout au sein du plexus intramusculaire profond, sans doute pour des raisons topographiques.

En définitive, tous les arguments mis en avant en faveur de la nature nerveuse des cellules interstitielles, que ce soit leurs caractères de colorabilité, leurs caractères cytologiques ou leurs connexions, sont soit controuvés, soit susceptibles d'interprétations différentes. L'ensemble des faits qui avaient déterminé Cajal à adopter cette interprétation correspond selon nous à une simple convergence.

B. — LES CELLULES INTERSTITIELLES SONT-ELLES ASSIMILABLES AUX CELLULES DE SCHWANN ?

Si l'on veut bien se reporter aux descriptions illustrées données dans la deuxième et la troisième partie de ce chapitre concernant ces deux types de cellules, le contraste ne peut manquer de frapper l'observateur le moins averti.

D'un côté les cellules interstitielles, c'est-à-dire un ensemble de cellules étoilées presque indépendantes les unes des autres, unies seulement par de petits ponts cytoplasmiques, et coexistant avec les travées nerveuses dans les préparations obtenues tant par le bleu de méthylène que par les imprégnations argentiques.

De l'autre, les cellules de Schwann, c'est-à-dire un ensemble de rubans cytoplasmiques ajourés, topographiquement superposables aux plexus de l'intestin, mais montrant une structure totalement différente de celle qu'on obtient sur le même matériel avec les méthodes neurofibrillaires (fig. 49 et 53). Ajoutons que les deux peuvent se colorer indépendamment ou simultanément.

Si l'on s'en tient à cette façon de poser la question, c'est-à-dire à ne considérer que ce qui se passe au niveau du plexus d'Auerbach, il ne semble pas que l'on puisse hésiter longtemps à conclure qu'il s'agit de deux catégories de cellules parfaitement distinctes.

Mais la question se présente de façon sensiblement différente si l'on envisage ce qui se passe dans des zones plus périphériques, par exemple au sein du muscle lisse, au niveau du plexus intramusculaire profond. Dans le muscle lisse en effet, les espaces libres sont réduits, et toutes les formations étrangères au muscle, à savoir faisceaux nerveux, capillaires, cellules interstitielles et histiocytes, au lieu de s'étaler comme au niveau du plexus d'Auerbach, sont serrées les unes contre les autres. Il s'ensuit qu'en maints endroits les cellules interstitielles sont littéralement appliquées sur la travée nerveuse. Du point de vue qui nous intéresse ici, les images les plus troublantes sont celles où la cellule interstitielle et la travée nerveuse sont à peu près superposées dans l'axe optique du microscope (fig. 40 *b* et 49 *d*). Il existe même

des cas où la cellule interstitielle déforme la travée. Alors il peut être délicat d'apprécier si elle est à l'intérieur de la travée ou plaquée contre; la travée peut même se diviser en deux à ce niveau pour contourner la cellule interstitielle, qui se trouve alors *entre* les deux branches du faisceau, mais non à l'intérieur comme le sont les noyaux schwanniens. D'ailleurs, la coloration des noyaux des cellules interstitielles et celle des noyaux schwanniens sont souvent nettement différentes, les premiers étant beaucoup plus argyrophiles que les seconds, et cela fournit un moyen simple de les distinguer (fig. 49 *d*; comparer aussi fig. 49 et fig. 51).

C'est à partir de ces données que l'on peut essayer de comprendre la genèse du point de vue de Lawrentjew (1926 *a*, *b*); pour cela, il faut garder à l'esprit — et son iconographie en fait foi — qu'il a observé des plexus intramusculaires avec une méthode neurofibrillaire, qui ne colorait que faiblement et incomplètement le cytoplasme des cellules interstitielles. On s'explique alors mieux comment, sur ce type de préparation, Lawrentjew a pu assimiler les cellules interstitielles aux cellules de Schwann, assimilation qui paraît difficile à concevoir au niveau du plexus d'Auerbach et, de façon générale, lorsque les cellules interstitielles sont bien mises en évidence.

Si l'on a soin de considérer non plus des préparations incomplètes pour notre objet, mais des préparations de type panoptique dans lesquelles les cellules autres que les neurones sont relativement bien colorées, on s'aperçoit que, dans un très grand nombre de cas, les prolongements des cellules interstitielles restent bien distincts des travées nerveuses dans les imprégnations argentiques comme avec les autres méthodes d'autre principe. Et c'est là le fond du problème : dès lors que l'on peut identifier d'une part des cellules de Schwann dans les travées, d'autre part des cellules interstitielles, dont les prolongements restent au voisinage des travées, parfois contre elles, mais distincts, quelle raison y a-t-il d'assimiler les unes aux autres ces deux sortes de cellules ?

L'explication du point de vue de Lawrentjew réside dans sa méconnaissance de la structure des plexus amyéliniques, et notamment du concept de la fibre amyélinique composée de Nageotte (1922), qui devait recevoir de la microscopie électronique l'éclatante confirmation que l'on sait. Aujourd'hui il est bien établi que les neurites des plexus sont topographiquement à l'intérieur, mais cytologiquement à l'extérieur de la cellule de Schwann, dans le sens où l'on peut dire que la lumière du tube digestif est extérieure au corps humain.

Lawrentjew n'a pas compris cette nuance; il considérait que les neurites des plexus font partie du protoplasme des cellules qui en réalité l'engainent. Comme la cellule de Schwann par définition est la gaine de la fibre myélinisée, et comme elle reste extérieure à elle, il en conclut qu'il n'existe pas au niveau des plexus de cellules vraiment équivalentes aux cellules de Schwann des fibres myélinisées : ceci est

clairement exprimé dans la note inframarginale, page 472 de son mémoire de 1926 « Ebenso wie O. Schultze (37) finde ich hier keine Zellen, die unserer Vorstellung von den » Schwannschen Zellen, die die Achsenzylinder begleiten, « denn die Neurofibrillen verlaufen innerhalb des Protoplasmas und liegen nicht von aussen demselben an. » Tout le reste de son interprétation en résulte logiquement. En effet, pour rendre compte de l'existence des noyaux situés au sein des faisceaux de fibres, dont il a exclu par principe qu'ils puissent être schwanniens, Lawrentjew n'a vu comme possibilité que de les assimiler aux noyaux des cellules interstitielles, nombreuses au voisinage, sans prendre soin de faire une comparaison minutieuse qui l'eut amené certainement à la conclusion qu'il s'agissait de deux groupes de cellules distincts, les unes intégrées aux travées nerveuses, les autres extérieures. Ainsi dans ses images empruntées à la vessie (fig. 5 et 6, p. 473-474), il eut fallu d'abord établir avec soin, par les méthodes appropriées, qu'il existe des cellules interstitielles de Cajal à ce niveau, ce qui n'a pas été fait. Dans le cas de l'intestin, seuls les noyaux sont colorés et il n'est pas possible de dire s'ils sont schwanniens (ce qui paraît probable) ou s'ils appartiennent à des cellules interstitielles : il faudrait pour cela voir la forme générale des cellules. Les cellules interstitielles ayant des rapports souvent étroits avec les travées nerveuses au sein du muscle lisse, la réunion des deux types de cellules en un seul pouvait être tentante, à condition de faire abstraction de ce qui se passe au niveau du plexus d'Auerbach.

D'autres auteurs ont un peu modifié le point de vue de Lawrentjew (notamment Stöhr : voir, par exemple, 1957, p. 121), et ont cru reconnaître dans les travées deux sortes de noyaux : ceux de forme allongée seraient schwanniens, ceux de forme ronde seraient des noyaux de cellules interstitielles. En réalité, les noyaux schwanniens ne sont allongés que dans les travées minces. Dès que la situation locale le permet (et c'est le cas notamment aux nœuds des travées même fines du plexus) (fig. 51), ils prennent une forme sphérique, observable également au sein des grosses travées du plexus d'Auerbach. Ainsi, si personne ne met en doute que les noyaux allongés soient effectivement schwanniens, la forme sphérique ne donne pas par elle-même d'indication sur la nature de la cellule à laquelle appartient le noyau, qui peut être celui d'une cellule interstitielle ou d'une cellule schwannienne. Certains arguments, mis en avant par d'autres auteurs, procèdent souvent d'un examen insuffisant des faits antérieurement établis. Ainsi, Jabonero (1960) tire argument du fait que les cellules constituant la « formation végétative terminale » (ensemble des travées les plus fines) forment un syncytium pour assimiler cette formation au système des cellules interstitielles de Cajal. Mais en réalité, la façon dont se réalise le syncytium (si syncytium il y a) est fondamentalement différente dans les deux cas. En effet, les cellules interstitielles gardent une parfaite

individualité autour de leur noyau, qui peut être mise en doute seulement au niveau des anastomoses réalisées par des ponts cytoplasmiques très ténus (fig. 48), alors que la formation végétative terminale est un réseau de travées comportant des noyaux de place en place (fig. 53). En vérité, il nous semble bien que les cellules interstitielles de Cajal figurent la plupart du temps sur les préparations de Jabonero. Mais elles ne sont que partiellement imprégnées et régulièrement interprétées comme fibrocytes.

Les observations faites sur les micrographies électroniques, quoiqu'elles posent souvent des problèmes d'interprétation délicats, nous semblent parfaitement compatibles avec le point de vue défendu ici de la dualité des systèmes des cellules interstitielles et des lemmoblastes. Evidemment, comme nous l'avons déjà dit, il n'y a pas beaucoup de différence d'aspect entre le cytoplasme des cellules de Schwann et celui des cellules interstitielles, sauf parfois pour le développement du réticulum endoplasmique. En l'absence de coupes strictement sériées sur de grandes longueurs, qui seules permettraient d'apporter des interprétations d'une sécurité absolue, des coupes partiellement sériées, ainsi que certains hasards favorables parmi les nombreuses observations qu'il nous a été donné de faire, nous ont amené à admettre que les rapports peuvent être très étroits, avec un intervalle réduit à environ 200 Å, entre certains prolongements de cellules interstitielles et certaines fibres nerveuses (Pl. XXXIV, XXXV et XXXVIII), c'est-à-dire des rapports semblables à ceux du satellite schwannien et des fibres nerveuses. Ces faits pourraient donner un regain de faveur à l'interprétation de Lawrentjew. Mais ce qui est très important, à notre avis, c'est que ces prolongements ne se substituent jamais au cytoplasme schwannien. Dans tous les cas où nous avons observé des rapports aussi étroits avec le faisceau nerveux, nous avons pu identifier indépendamment le cytoplasme schwannien, grâce à sa forme de satellite des fibres nerveuses. La coexistence constante de ces deux éléments, avec leur forme propre et souvent des différences ultrastructurales, nous paraît indiquer qu'ils ne sont pas équivalents, et que l'un ne peut se substituer à l'autre. Si, en effet, l'on peut rencontrer à certains niveaux où les cellules de Schwann se relaient le long d'un faisceau deux plages de cytoplasme schwannien (Elfvin, 1958), cela ne saurait être la règle. D'ailleurs, selon les cas, la cellule interstitielle peut être appliquée directement contre les neurites ou contre la cellule de Schwann, à l'extérieur du faisceau (fig. 55).

Ainsi, sans méconnaître l'étroitesse des rapports que contractent à certains niveaux les prolongements des cellules interstitielles avec les travées nerveuses et les problèmes d'interprétation qui peuvent en résulter, nous ne croyons pas qu'on puisse pour autant réunir en un même groupe, au moins chez les animaux adultes (les seuls qui aient été envisagés ici), les cellules interstitielles de Cajal et les cellules de Schwann. En particulier, toute assimilation pure et simple de ces deux

catégories l'une à l'autre nous paraît vraiment abusive. La question de savoir si les cellules interstitielles font partie du groupe des lemmoblastes du point de vue embryologique doit être envisagée indépendamment, et nous y reviendrons après l'examen de la troisième et dernière hypothèse sur la nature des cellules interstitielles.

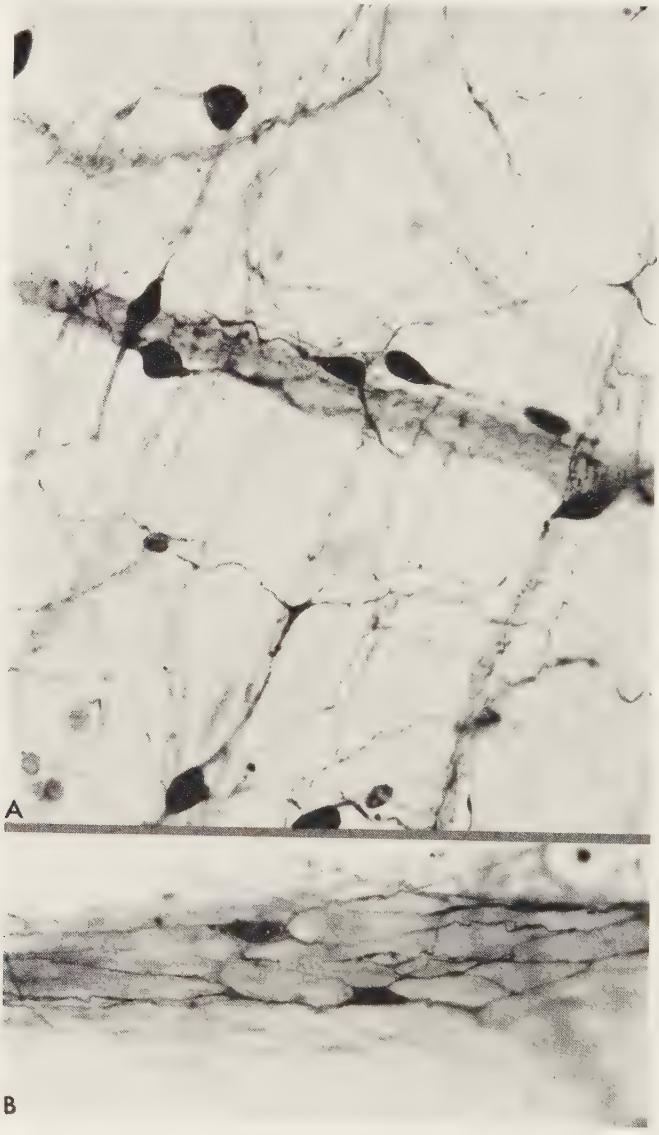


Fig. 56. — Intestin de Cobaye. Bleu de méthylène.

A (× 520). Cellules interstitielles disposées à la façon d'une gaine autour d'une travée secondaire du plexus d'Auerbach.

B (× 415). Cellules interstitielles appliquées à la surface d'un nœud du plexus d'Auerbach.

C. — LES CELLULES INTERSTITIELLES SONT-ELLES DE NATURE CONJONCTIVE ?

Les deux hypothèses précédentes ayant été écartées, on est amené par élimination à envisager la nature conjonctive des cellules interstitielles.

Soutenu dès l'origine par Kolliker (1894) et Dogiel (1895 *b*, 1899), ce point de vue a eu constamment la faveur de la grande majorité des auteurs anglo-saxons, et en dernier lieu de Richardson (1958). Cependant, certaines inexactitudes peuvent être relevées dans les arguments formulés en faveur de cette interprétation. Ainsi, Dogiel (1895 *b*) décrit ces cellules comme essentiellement périvasculaires; dans tous les cas que nous avons observés, il n'apparaît pas que les cellules interstitielles soient spécialement groupées autour des vaisseaux.

Mais la dénomination de « cellules conjonctives » est vague, et nous allons nous appliquer à en préciser le contenu.

Chez le Cobaye, les colorations électives (fig. 56) et les micrographies électroniques (fig. 58) montrent que certaines cellules interstitielles sont appliquées à la surface des grosses travées auxquelles elles forment une gaine discontinue (voir aussi Hager et Tafuri, 1959 *b*). Or, par de simples dilacérations d'intestin fixé, Ranvier (1880) a signalé l'existence d'une gaine endothéliale autour des grosses travées du plexus d'Auerbach du Lapin, gaine qu'il considère comme l'équivalent de la gaine de Henle. Si nous reprenons le cas du Lapin, les colorations par l'argent montrent en de nombreux endroits un feutrage de cellules interstitielles le long des faisceaux nerveux, dont les caractères de colorabilité ne laissent aucun doute sur leur nature (fig. 57 *b*). Des colorations topographiques (ex. vert Janus après fixation au Helly) donnent également des images suggestives de cette disposition (fig. 57 *a*). Ces images ne sont pas strictement semblables quand on change d'espèce, et il semble que les gaines sont d'autant moins importantes que l'animal est de plus petite taille. C'est ainsi qu'elles sont très réduites autour des travées du plexus d'Auerbach de la Souris.

Dans cette perspective, les images dont nous avons longuement parlé aux paragraphes précédents, d'un étroit rapport entre les prolongements des cellules interstitielles et les travées nerveuses périphériques, s'éclairent d'un jour nouveau. Les cellules interstitielles auraient, à ce niveau, valeur de gaine homologue de la gaine de Henle, leurs rapports avec le nerf étant différents au sein du muscle lisse de ce qu'ils sont, par exemple, le long des ramifications terminales des fibres du système nerveux cérébrospinal. Par suite des conditions locales, leur colorabilité est différente de celle des gaines de Henle typiques qui

Fig. 57. — Intestin de Lapin.

A (× 110). Coloration par le vert de Janus B après fixation au liquide de Helly. Les noyaux des cellules interstitielles se colorent bien. On peut voir ainsi clairement l'accumulation des cellules interstitielles le long des travées vues ici en négatif.

B (× 290). Bielschowsky-Jabonero. Disposition des cellules interstitielles le long d'une travée nerveuse.

s'étendent le long des fins rameaux nerveux du mésentère jusqu'à leur pénétration dans l'intestin. Homologie ne veut pas dire identité : les cellules interstitielles jouissent manifestement d'une autonomie plus grande par rapport aux fibres nerveuses que les cellules de la gaine de Henle. Ceci non plus n'est pas vraiment surprenant : la laxité des

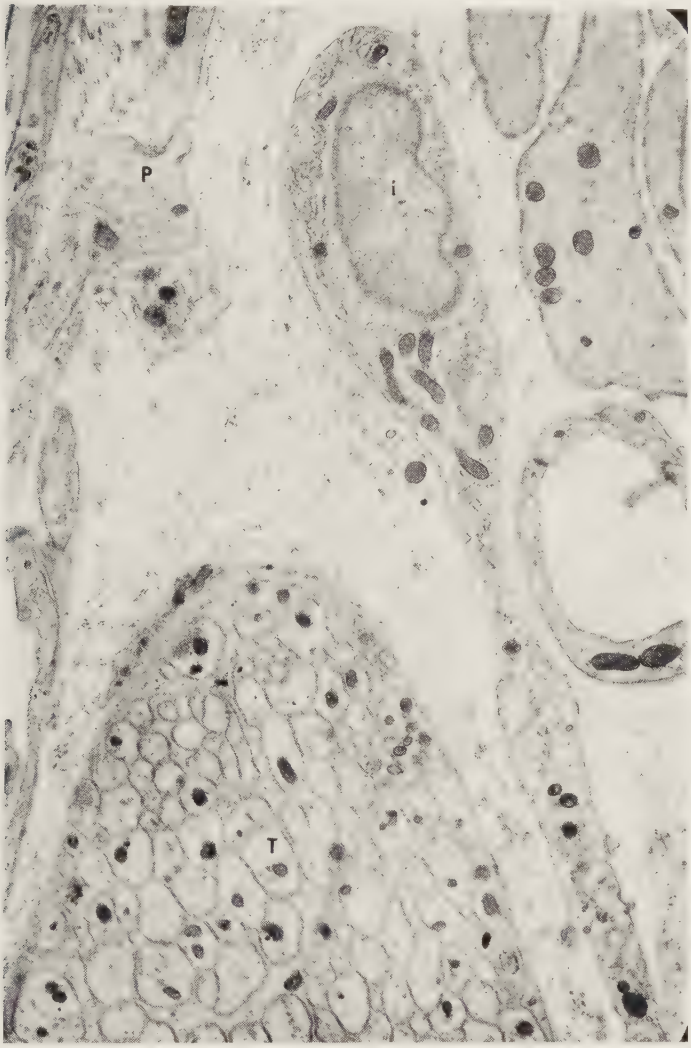


Fig. 58 (× 9 700). — Intestin de Cobaye.

Vue topographique d'une région du plexus d'Auerbach intéressant une grosse travée *(T)*. Une cellule interstitielle *(i)* émet un prolongement qui vient entourer la travée nerveuse, à la manière d'une gaine endothéliale. On remarquera un groupe de prolongements de cellules interstitielles *(P)*, qui sont appliqués l'un contre l'autre; les rapports de ces prolongements ne suggèrent pas l'existence d'anastomoses.

rapports entre les neurites et gaines semble de règle à ce niveau, puisqu'elle affecte également, comme nous l'avons dit, les rapports neurites-gaine de Schwann. En fait, certains prolongements seulement de ces homologues des cellules de Henle sont dans la position d'une gaine; les autres ont perdu tout rapport avec les faisceaux nerveux.

V. — CONCLUSION

L'étude de la cytologie des cellules interstitielles à l'échelle des ultrastructures permet d'écarter définitivement, semble-t-il, que les cellules interstitielles soient de nature nerveuse.

Dans la question de l'assimilation des cellules interstitielles aux

Fig. 59 (× 440).

Intestin de Lapin de 15 jours. (Bielschowsky-Gros.)

Cellules interstitielles en train de se différencier. Comparer leur forme simple, souvent bipolaire, à celle des cellules de la figure 44 *A*, par exemple.

cellules de Schwann, il est apparu clairement que le problème essentiel était un problème d'identification. Lorsque les cellules interstitielles sont identifiées avec rigueur, et non plus sur la foi de l'amalgame admis une fois pour toutes par Lawrentjew avec des arguments dont la faiblesse a été exposée plus haut, il ne semble pas possible de les assimiler aux cellules de Schwann.

Du même coup sont écartés tous les systèmes, tel celui de Jabonero, qui adoptent la description de Lawrentjew en lui appliquant les idées de Cajal sur la nature nerveuse des cellules interstitielles.

Divers rapprochements amènent à penser que les cellules interstitielles pourraient être dans une certaine mesure homologues de la gaine de Henle. Toutefois, certains traits comme leur colorabilité et leur plus grande autonomie vis-à-vis des nerfs justifient qu'on en fasse un groupe particulier. Nous avons dans le passé proposé celui de « cellules neuronoïdes » (Taxi, 1952 *b*), et nous ne voyons pas de raison d'y renoncer, car il rend compte de leur originalité essentielle, à savoir leur colorabilité par des méthodes réputées très électives du système nerveux.

Il reste des incertitudes, notamment sur leur origine embryologique. Le fait qu'on puisse observer sur des Lapins de quelques semaines des cellules interstitielles paraissant en cours de différenciation au sein de la musculeuse intestinale (comparer les figures 59 et 44) donne à penser qu'elles sont de nature mésodermique, les cellules de Schwann et les neurites ayant déjà, à ce moment, constitué le plexus d'Auerbach. Mais d'autres précisions seront nécessaires, notamment sur la situation à des stades plus précoces, pour considérer cette hypothèse comme définitivement acquise.

CHAPITRE IV

INNERVATION DE LA MUSCULATURE LISSE

I. — HISTORIQUE

L'hypothèque du rôle éventuel des cellules interstitielles comme relais entre les neurones ganglionnaires ou intraviscéraux et leurs effecteurs étant levée, nous aborderons maintenant le problème de la morphologie de la jonction entre les fibres nerveuses effectrices du SNA et l'effecteur le plus classique, le tissu musculaire lisse.

L'étude de la terminaison des fibres nerveuses dans les muscles lisses est très tôt apparue comme matière à controverse. Dans une leçon faite au Collège de France le 2 avril 1878, Ranvier a pu dire, parlant d'un travail récent relatif à ce problème : « Je ne vous aurais pas parlé de ce travail si l'aperçu nouveau qu'il donne sur les terminaisons nerveuses *(dans les muscles lisses)* ne venait compléter, pour ainsi dire, la série de toutes les opinions possibles. » Comme l'historique qui suit le montrera, cette situation devait durer longtemps.

Dès 1862, Kölliker avait exprimé l'opinion, dans un article malheureusement sans illustrations, que les fibres nerveuses se terminent librement entre les cellules musculaires lisses dans la vessie et le tube digestif de la Grenouille. Suivi par Engelmann (1869), il admet que les fibres nerveuses sont en trop petit nombre pour que chaque fibre musculaire puisse recevoir une terminaison nerveuse.

Pour Ranvier (1880, 1889), par contre, une fibre nerveuse se termine au contact de chaque cellule musculaire lisse par une tache motrice, ceci ayant été observé sur l'estomac de Sangsue et étendu aux Vertébrés, chez lesquels toutefois il admet que les taches motrices sont bien difficiles à voir.

D'autres auteurs de l'époque estiment, par contre, que les fibres ou

fibrilles (1) terminales pénètrent au sein des cellules musculaires lisses pour se terminer soit près du noyau (Hénoque, 1870; Lustig, 1881; Obregia, 1891), dans divers muscles viscéraux (intestin, vessie), soit dans un granule intranucléaire qui ne serait autre que le nucléole pour Frankenhauser (1866, 1867) et Hertz (1869), mais qu'Elisher (1876) voit distinct de ce dernier, ces trois derniers auteurs ayant travaillé sur l'utérus.

L'opinion de Krause (1870), selon laquelle les fibres musculaires lisses du muscle rectococcygien du Lapin posséderaient de véritables petites plaques motrices, n'a jamais été confirmée.

Un groupe d'auteurs, enfin, considère que la terminaison des fibres nerveuses ne se fait pas à l'échelle de chaque cellule musculaire lisse, mais est représentée pour l'ensemble d'un muscle par l'ensemble des plus fins faisceaux intramusculaires, admettant, soit avec Arnold (1871) que des ramifications se détachent du plexus des fibres nerveuses anastomosées pour traverser de part en part la cellule musculaire innervée, soit avec Löwit (1875) et Gscheidlen (1877), qu'un contact étroit se réalise entre neurites et fibres musculaires au niveau du noyau de ces dernières, opinion déjà défendue par Klebs (1865) pour qui elle n'exclut pas cependant la possibilité de certaines terminaisons libres.

Tous les travaux mentionnés jusqu'ici tombent malheureusement sous le coup de la même critique, à savoir que, nonobstant le talent d'observateurs souvent remarquables, les conclusions allaient largement au-delà de ce qu'autorisaient les préparations obtenues par des méthodes non électives, s'agissant de trancher des questions où sont impliquées des fibres nerveuses d'un diamètre souvent inférieur au micron. De plus, on mettait sur le même plan des observations faites sur des espèces appartenant à des groupes zoologiques très éloignés (comme Ranvier, passant de la Sangsue aux Batraciens et aux Mammifères). Il est évident aujourd'hui que ce genre de rapprochement doit être fait avec la plus grande prudence.

Avec l'utilisation des méthodes électives, c'est d'abord l'idée d'une terminaison libre de chaque fibre nerveuse dans l'espace situé entre les cellules musculaires, mais sans connexion morphologique étroite avec celles-ci, qui a été défendue notamment par Arnstein (1887) sur la base de préparations faites avec le bleu de méthylène, puis avec la méthode de Golgi par Cajal (1889 *a*, 1911), ainsi que par Retzius (1892), E. Muller (1892), Bernheim (1892), Berkley (1893), Agababow (1893), Schultz (1895), Huber (1897), Monti (1898) et Kuntz (1913). La plupart de ces auteurs pensent néanmoins que le renflement terminal des fibres nerveuses est au contact de la membrane d'une fibre musculaire lisse, sans que les illustrations soient démonstratives sur ce point.

(1) A cette époque, le terme de fibrille est couramment employé pour désigner les fibres les plus fines, et non seulement un élément de structure du neuroplasme, selon son sens actuel.

Bientôt, cependant, l'idée qu'un vaste plexus de fibres (ou fibrilles) nerveuses anastomosées jouait le rôle de terminaison intramusculaire trouva de nouveaux défenseurs avec Sihler (1900), Joris (1906), R. Muller (1908), auxquels se joignit Agababow (1912).

Plus encore que la question de la synapse ganglionnaire, celle de l'innervation du muscle lisse allait passer au centre de la controverse entre neuronistes et réticularistes, après que Stöhr eut fait de la musculeuse du tube digestif son matériel de prédilection pour la mise en évidence du *Terminalreticulum,* formé par les plus fins rameaux nerveux anastomosés entre eux et avec le cytoplasme schwannien (lemmoblastique), qui passe en continuité au tissu musculaire lisse (1930, 1932, 1934, 1935, 1937, 1941, 1948, 1950, 1954 *a, b,* 1957).

L'existence de la controverse générale neuronisme contre réticularisme comme toile de fond des discussions relatives au muscle lisse fait que celles-ci sont intimement liées au problème de la conception générale de l'organisation du système nerveux périphérique, et notamment à celui de la structure des plus fines travées des plexus intramuraux, qui ont été considérées soit comme composées de neurites indépendants, soit au contraire comme formant un vaste réseau.

Le point de vue neuroniste, dont il a déjà été parlé au chapitre précédent (page 552) et dont la première formulation précise fut donnée par Nageotte (1911 *b, c,* 1922) dans ses études sur les plexus de la cornée, admet que les travées des plexus sont formées de fibres nerveuses parfaitement individualisées au sein d'un syncytium schwannien commun.

Dans les conceptions réticularistes, par contre, l'unité constitutive des plexus est la fibrille, les fibres d'une même travée échangeant entre elles des fibrilles réalisant ainsi un système à mailles fermées, inclus dans le cytoplasme schwannien ou lemmoblastique *(Leitplasmodium).*

Il y a eu bien des nuances, parfois subtiles, entre les divers tenants de chaque point de vue, ainsi que des évolutions frappantes. Ainsi Stöhr avait d'abord pensé (1926, 1927) que la transmission de l'influx se faisait par diffusion de substance (médiateur chimique), sauf pour quelques rares fibres privilégiées recevant une terminaison intracytoplasmique individuelle, ceci sur la base d'images que devait retrouver Harting (1931) dans les voies biliaires.

Cette conception devait faire place, à partir de 1930, à celle du *Terminalreticulum* qui allait pour l'essentiel recueillir l'adhésion de Reiser (1932, 1933, 1935, 1952, 1959), Ottaviani et Bonivento (1936), Saguchi (1956) pour la musculeuse digestive, Beaufays (1937) pour celle de l'utérus, Krummel (1938) pour le muscle ciliaire, Rossi (1939) ainsi que Knoche dans ses premiers travaux (1954, 1958), Greving et Berg (1954), Sarter (1957) sur divers autres effecteurs, tandis que pour Stefanelli (1938 *a* et *b,* 1940, 1941) les fibrilles ultimes du *Terminalreticulum* ne pénètrent pas dans le cytoplasme des cellules musculaires.

Une place un peu à part doit être faite à Tiegs (1924) qui, seul dans toute la littérature, décrit une double innervation de chaque fibre musculaire lisse de l'intestin de Grenouille, qu'aucun autre auteur n'a signalée.

A l'origine d'un autre courant important de la pensée réticulariste nous trouvons Boeke (1932, 1933), séparé de Stöhr par des divergences sur lesquelles il a lui-même longuement insisté. Boeke (1921, 1933) a décrit des anneaux terminaux ou subterminaux à l'intérieur des fibres du muscle ciliaire, tout près du noyau. Sa conception générale de l'innervation efférente, étendue aux muscles lisses était la suivante, dans sa dernière version (1949) : le réseau des fines fibres périphériques *(Grundplexus* ou *plexus fondamental sympathique),* inclus dans une gaine lemmoblastique formée par les cellules interstitielles de Cajal, est réuni à l'effecteur par une formation particulière, le réseau périterminal *(Periterminalnetzwerk)* qui, bien que réalisant une continuité entre la fibre nerveuse et l'effecteur, représente la « zone synaptique ». C'est un point de vue très analogue que défend Feyrter (1950, 1951, 1952) qui attribue aux « cellules intercalaires » le rôle dévolu par Boeke au réseau périterminal. A vrai dire, ces « cellules intercalaires » sont strictement homologues de ce que sont pour Boeke les cellules interstitielles.

De même, on peut considérer comme voisine de la précédente la première conception de Jabonero (1948 *a, b,* 1949, 1951 *a, b,* 1952 *c,* 1953 *b, c,* 1954 *a, b,* 1955 *c,* 1956, 1958, 1959), ainsi que celles défendues par Landau (1948), Isidor (1950, 1952), qui semble maintenant douter de la réalité du caractère anastomotique du *Grundplexus* (1962), Meyling (1953, 1955), Kuntz et Napolitano (1956), Honjin (1956 *a, b*), Geniz Galvez et Clemente (1957). Pour eux, la formation neurofibrillaire, qui correspond au plexus fondamental de Boeke, est contenue à l'intérieur du cytoplasme des cellules interstitielles de Cajal, d'origine lemmoblastique, mais de fonction nerveuse. La principale différence avec Boeke réside dans le fait qu'ils ne reconnaissent point l'existence du réseau périterminal à ce niveau.

Ainsi Jabonero, qui a formulé la conception la plus élaborée, reposant sur un grand nombre de travaux, admet l'existence d'un espace libre entre cellules musculaires et fibres nerveuses; l'action se ferait à distance, d'où le nom de « synapse à distance » proposé pour définir ce mode de connexion. D'ailleurs, Jabonero (1955 *c*) trouve son opinion renforcée par les preuves d'activité neurosécrétoire qu'il pense avoir observées dans les travées les plus fines du plexus fondamental, opinion partagée par Knoche (1958).

Dès cette période, Jabonero (1954 *b*), puis Genis Galvez et Clemente (1957) ont souligné, comme il résultait déjà des descriptions de Boeke (1933) et Clark (1937), que l'innervation du muscle ciliaire des Mammifères est d'un type différent de celle des divers autres muscles lisses (tube digestif, membrane nictitante, etc.).

En face de ces diverses tendances réticularistes, beaucoup de neurohistologistes continuèrent à s'en remettre, comme le montrent divers ouvrages classiques d'histologie, aux descriptions initiales de Cajal rapportées plus haut. Cependant, de nombreux travaux neuronistes s'efforcèrent de répondre par des recherches plus modernes aux travaux réticularistes.

En 1927, Hill décrit dans l'intestin, avec le bleu de méthylène, des appareils péricellulaires très compliqués autour des fibres musculaires lisses, que personne toutefois n'est parvenu à retrouver depuis. Langworthy et Murphy (1939) soutiennent le point de vue que, dans le muscle vésical, les fibres nerveuses se terminent par des anneaux sur les fibres musculaires, tandis que Pallie, Corner et Weddell (1954) sur l'utérus, et Bullon et Stiefel (1955) sur la membrane nictitante, admettent que les fibres nerveuses se terminent librement entre les fibres musculaires sans connexion étroite avec elles.

Une place particulière doit être faite à l'école russe de neurohistologie qui s'est attachée à démontrer le caractère fallacieux des descriptions réticularistes par des expériences de dégénérescence wallérienne. Ces auteurs ont ainsi montré que la section élective de certains nerfs entraîne la disparition corrélative d'une partie des neurites au sein du « plexus fondamental », conformément aux idées de Langley (1903, 1923) sur la double origine des fibres constituant les plexus périphériques du système nerveux autonome au niveau du tube digestif. Tour à tour, Iwanow et Radostina (1932), Kolossow et Polykarpowa (1935) sur le tube digestif, Lawrentjew et Borovskaja (1936) sur la membrane nictitante, Sabussov et Ssuslikov (1937) sur la vésicule biliaire, apportèrent de telles démonstrations.

Pour ce qui est des rapports entre fibres nerveuses et cellules musculaires, Lawrentjew (1926), Kolossow et Sabussov (1928), Pines et Pinsky (1932), ceux-ci sur le muscle ciliaire, admettent qu'il y a pénétration des fibres terminales à l'intérieur des cellules musculaires lisses. Sur ce dernier point leur opinion est partagée par Arimoto (1929), et plus récemment Weber (1952 *a*), qui a pu suivre les filaments ultraterminaux jusqu'au voisinage du noyau. Tous ces auteurs n'indiquent pas toujours avec la clarté désirable s'ils considèrent qu'il y a continuité de substance ou non entre ces terminaisons « intracellulaires » et le cytoplasme de la cellule lisse.

Certains enfin, tout en défendant un point de vue neuroniste quant à la structure du plexus fondamental, ne croient pas à l'innervation individuelle des cellules musculaires lisses. Suggérée par Abraham (1936) et par Schimert (*alias* Szentagothai) (1938), cette conception devait être formulée de façon plus parfaite par Hillarp (1946, 1959 *a*) dans son travail sur l'innervation du muscle vésical de la Grenouille. Selon lui, la terminaison est représentée par l'ensemble des travées intramusculaires les plus fines, constituées de neurites bien individualisés, enveloppés dans une gaine de Schwann commune,

et agissant par voie humorale sur l'effecteur. Les fibres nerveuses se terminent librement dans les plexus ou se ferment en boucle sur elles-mêmes. Ce point de vue fut également celui de KOPPEN (1950) sur l'innervation de l'utérus.

Il semble que l'on puisse désormais y rattacher JABONERO (1960, 1962 *a, b, c*), JABONERO, FABRA et *al.* (1961), JABONERO, LOPEZ PRIETO et *al.* (1961). Avec les résultats nouveaux obtenus par la méthode de Champy-Maillet dans des conditions normales et expérimentales, JABONERO a été amené à modifier radicalement son point de vue initial rapporté plus haut, et considère maintenant que la formation végétative terminale (ex-syncytium nerveux distal) est formée de neurites bien distincts engainés par le système des cellules interstitielles, c'est-à-dire exactement l'interprétation de LAWRENTJEW (1926). L'ensemble de cette formation végétative terminale représente la « terminaison nerveuse » dans les muscles lisses du tube digestif, les fibres se terminant individuellement au sein des faisceaux. C'est une opinion semblable que défend maintenant KNOCHE (1961 *a, c*).

Comme on le voit, le propos de RANVIER, cité au début de cet historique, gardait toute son actualité. En réalité, ces controverses ne pouvaient manifestement pas être dénouées à l'aide des méthodes classiques, car elles portaient sur des structures souvent à la limite du pouvoir de résolution du microscope, sur lesquelles l'action des divers temps des méthodes de coloration élective n'étaient que bien imparfaitement connue et surtout l'élément structural autour duquel tournaient en fait toutes les controverses, c'est-à-dire les membranes cellulaires (et leurs rapports), n'était jamais mis en évidence. Dans ces conditions, il était évident que l'avènement de la microscopie électronique allait renouveler complètement le problème.

En microscopie électronique, la question de l'innervation du muscle lisse fut abordée pour la première fois par CAESAR, EDWARDS et RUSKA (1957), dont le travail porta surtout sur la vessie urinaire, et qui conclurent à l'existence de synapses neuromusculaires par apposition de membranes, la fibre nerveuse pouvant même pénétrer profondément à l'intérieur de la fibre musculaire, tout en restant parfaitement indépendante.

Dans les travaux qui ont suivi, les opinions furent partagées. Les conclusions de CAESAR et *al.* furent d'abord confirmées par DE LORENZO (1959) sur les muscles iridien et intestinal, puis par YAMAMOTO (1960) et BRETTSCHNEIDER (1962) également sur l'intestin, ainsi que KRAPP (1962) pour le muscle ciliaire des Mammifères.

Mais d'autre part, GANSLER (1960) n'a pu observer, dans l'utérus, de contacts pouvant passer pour synaptiques et admet l'existence d'une action à distance. EVANS et EVANS (1964) sont parvenus à une conclusion analogue dans leur étude sur l'innervation du muscle rétracteur de la membrane nictitante.

De même, RICHARDSON (1957, 1958) signalait que les aspects pouvant

être interprétés comme synapses neuromusculaires lui paraissaient bien rares dans l'intestin du Lapin. Par contre, il en a trouvé un nombre suffisant dans le canal déférent du Rat pour que l'existence d'une terminaison sur chaque fibre musculaire lui paraisse vraisemblable (1962). Thaemert (1963), indique qu'il a pu identifier des jonctions neuromusculaires dans divers muscles lisses de Mammifères (intestin, vessie, canal déférent), en nombre fort inégal d'ailleurs.

Sur le canal déférent du Cobaye, Merrillees, Burnstock et Holman (1963) ont confirmé l'existence de zones de contact de caractère synaptique, mais ils pensent qu'elles ne sont pas en nombre suffisant pour qu'il y ait innervation individuelle des fibres musculaires.

Ainsi, la microscopie électronique, si elle a déjà permis la récolte d'un nombre important de faits nouveaux, conduit les divers auteurs, travaillant souvent sur des matériels différents il est vrai, à des conclusions divergentes sur la question des rapports entre fibres nerveuses et cellules musculaires lisses. Ils n'ont fait d'ailleurs, en cela, que rejoindre les conclusions de l'étude physiologique comparée de Bozler (1948) sur la pluralité des modes de fonctionnement des divers muscles lisses.

Devant cette situation, partant de notre matériel de base, l'intestin des petits Rongeurs, au sujet duquel nous avions pris position en 1961 (Taxi, 1961 *c*), nous avons élargi notre étude à plusieurs autres matériels pris à la fois dans les *unitary muscles* et les *multi-unit muscles* distingués par Bozler (1948). Certains de ces matériels avaient déjà fait l'objet d'observations d'autres auteurs, mais nous avons pensé qu'une comparaison portant sur des documents de même origine serait plus fructueuse et plus significative, car elle limiterait la part revenant à la technique personnelle dans les différences éventuelles.

Pour chaque matériel, nous rappellerons d'abord les bases que nous a fournies la microscopie ordinaire, d'après l'observation de nos propres préparations, que nous apprécierons chemin faisant en fonction d'autres travaux utilisant des techniques analogues.

Mais, pour les raisons exposées plus haut, les observations faites à l'aide des méthodes de la microscopie ordinaire, si elles donnent des informations précieuses sur la distribution générale des fibres nerveuses au sein des muscles lisses, ne pouvaient prétendre répondre aux questions essentielles, à savoir : quel est le mode de connexion entre fibres nerveuses et cellules musculaires lisses ? Existe-t-il un seul type de connexion, de valeur générale, ou plusieurs, selon les muscles considérés ?

II. — INNERVATION DE LA MUSCULEUSE INTESTINALE

A. — LE PROBLÈME DU PLEXUS FONDAMENTAL

L'appareil d'innervation de la musculature lisse de l'intestin est formé, chez les petits Rongeurs (Souris, Rat, Cobaye), par le plexus d'Auerbach et par le plexus intramusculaire à l'intérieur du muscle circulaire. Chez les animaux de plus grosse taille, comme le Lapin ou le Chat, il peut exister un plexus intérieur au muscle longitudinal, et un plexus sous-séreux, décrits par Schabadasch (1930 *b*).

Le plexus d'Auerbach s'étale dans le plan de clivage entre les deux couches musculeuses; il comprend des travées de 1er, 2e et 3e ordre, suivant leur diamètre décroissant; une partie des plus minces sont collées à la surface du muscle lisse et peuvent pénétrer obliquement dans la musculeuse circulaire. On passe ainsi au plexus intramusculaire, dont la partie la plus développée est le plexus intramusculaire profond, qui s'étale dans un plan séparé de la sous-muqueuse par seulement une ou deux épaisseurs de cellules musculaires (fig. 34). Entre le plexus d'Auerbach et le plexus intramusculaire profond, la masse du muscle est traversée par des faisceaux de fibres de faible diamètre, orientés parallèlement à la grande dimension des fibres musculaires avec, de place en place, une travée transversale les réunissant, ce qui dessine dans l'ensemble un plexus à mailles rectangulaires (fig. 60 *a*).

Dans le cas des Rongeurs de faible taille (Souris, Rat, Cobaye), la musculeuse longitudinale est dépourvue de toute travée nerveuse; nous verrons plus loin l'intérêt et la portée de cette constatation.

L'ensemble des travées nerveuses les plus fines (troisième ordre du plexus d'Auerbach et intramusculaires) forme ce que l'on a coutume d'appeler, depuis Boeke, le plexus fondamental sympathique *(sympathische Grundplexus)*, encore appelé *praeterminal Netzwerk* (Stöhr), *formation végétative terminale*, ex-système des fibres protoplasmiques, ex-système des cellules interstitielles (Jabonero) ou *reticulo espansionale metasimpatico* (Stefanelli, Ottaviani).

C'est à la question de la structure des travées de ce plexus sympathique fondamental, étudié avec les diverses méthodes électives, que nous nous attacherons tout d'abord, car elle fut à la base de toutes les controverses sur les images fournies par les méthodes électives, et il est indispensable de déterminer ce que l'on observe au juste, dans les préparations, notamment après les imprégnations à l'argent ammoniacal.

Nous nous sommes adressé, pour cette étude, à des préparations obtenues par clivage des différentes couches de l'intestin, qui permettent d'avoir des images d'ensemble des différentes parties du plexus.

Dès longtemps, la méthode de Golgi entre les mains de Cajal

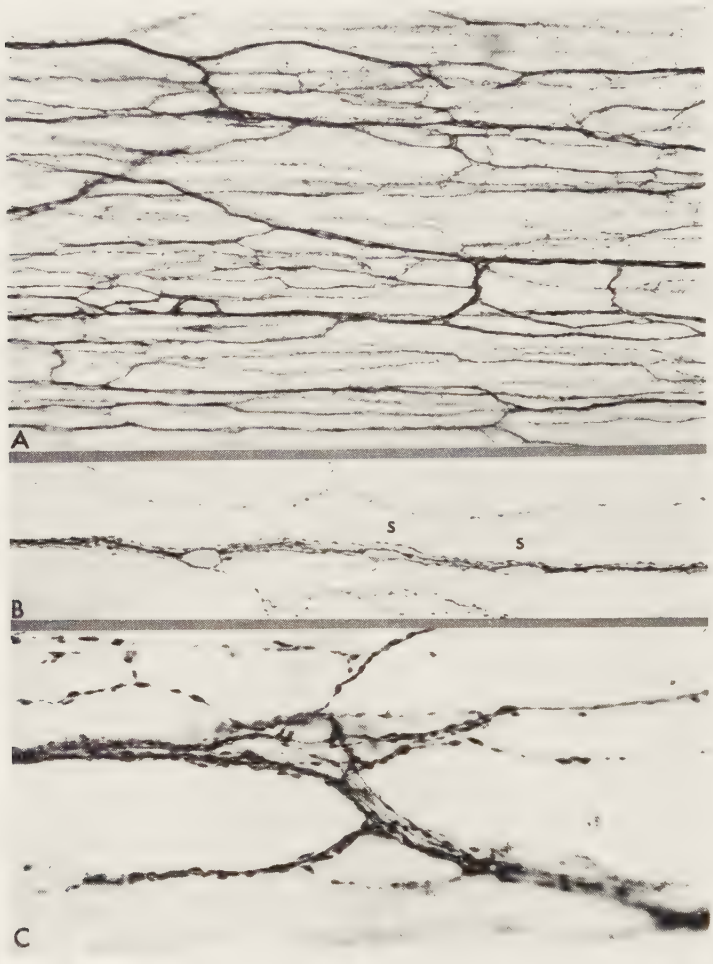


Fig. 60. — Intestin du Cobaye. Méthode de Golgi.

A. Vue d'ensemble du plexus nerveux intramusculaire (muscle circulaire) (× 115).

B. Vue à un plus fort grossissement; *s*, emplacement de noyau schwannien (× 280).

C. Vue d'un nœud du plexus intramusculaire profond à plus fort grossissement (× 560).

(1889 *a*, 1893), Retzius (1892), etc., a montré que chaque faisceau est constitué d'un certain nombre de neurites parfaitement indépendants, dont le trait le plus caractéristique est sans doute de présenter des varicosités disposées en « grains de chapelet » tout le long de la fibre (cf. fig. 35, 60 *c*).

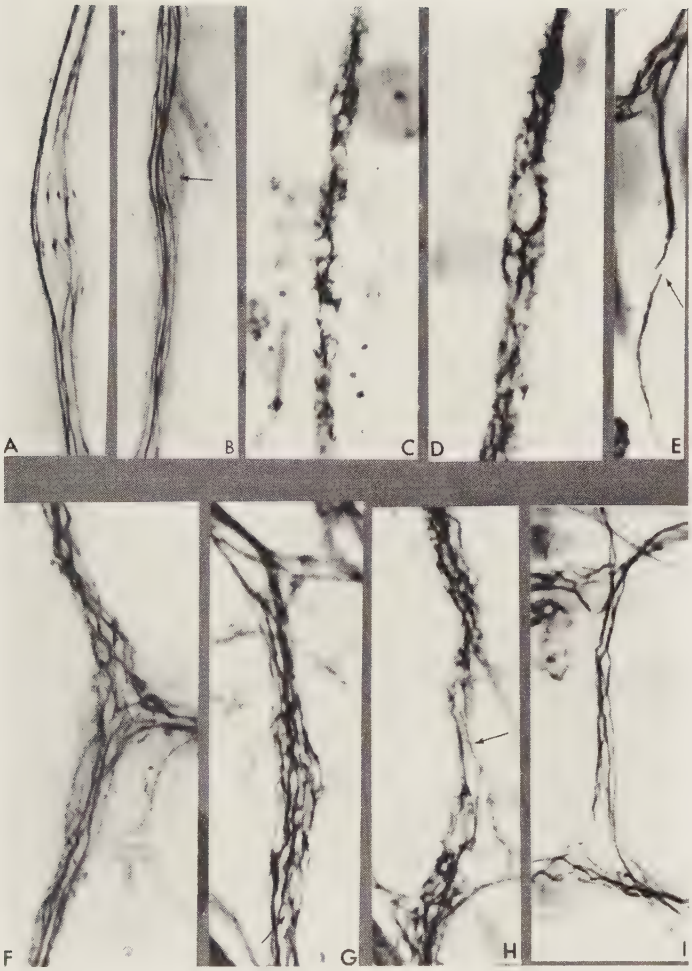


Fig. 61. — Divers aspects des faisceaux nerveux dans divers types d'imprégnation argentique. Intestin de Cobaye.

A. Imprégnation élective des neurites par la méthode de Bielschowsky-Gros après fixation par le mélange de Golgi-Lawrentjew (× 490).

B. Imprégnation élective des neurites. Méthode Bielschowsky-Gros. La flèche désigne l'emplacement d'un noyau schwannien repérable par ses nucléoles (× 490).

C et D. Imprégnation élective du cytoplasme schwannien. Méthode panoptique de Del Rio Hortega modifiée (× 980).

E. La flèche indique une région dans laquelle apparaît clairement la dissociation d'un neurite en deux faisceaux de neurofibrilles. Méthode de Gros-Jabonero (× 980).

F. Enchevêtrement de neurites au trajet sinueux donnant l'apparence d'un réseau. Méthode de Gros-Jabonero (× 1 090).

G. Les neurites sont réunis par des trabécules de cytoplasme schwannien (flèche), ce qui entraîne l'aspect en réseau. Méthode de Gros-Jabonero (× 650).

H. La coloration simultanée de neurites (flèche) et de cytoplasme schwannien, ce dernier dominant ici, donne des aspects de réseau. Méthode de Bielschowsky-Gros après fixation par le mélange A. F. A. de Golgi-Lawrentjew (× 750).

I. L'aspect de réseau est dû à l'existence de contacts entre faisceaux de neurofibrilles provenant de la dissociation des neurites de la travée. Méthode de Bielschowsky-Gros (× 980).

Cependant, même avec cette méthode particulièrement analytique — et qui donne par définition des images incomplètes — il devient impossible de suivre le destin individuel des fibres dès que l'on aborde les points de croisement des travées, tant les divisions et les chevauchements rendent l'interprétation délicate.

Des images très semblables aux précédentes, mais généralement plus riches et donc plus difficilement lisibles sont fournies par le bleu de méthylène postvital et la méthode à l'osmium-iodure de zinc de Champy-Maillet (fig. 40).

Avec les imprégnations argentiques utilisant le nitrate d'argent ammoniacal ou le carbonate d'argent ammoniacal, méthodes en principe neurofibrillaires, les aspects peuvent être très variés, de petites modifications dans la technique pouvant se traduire par d'importants changements dans le type d'aspects observés, sans qu'on sache d'ailleurs toujours les prévoir avec certitude.

L'aspect d'une travée nerveuse de faible diamètre peut ainsi aller de celui d'un faisceau de neurites bien distincts (fig. 61 *a-b*), comme avec les méthodes précédentes, à celui d'un ruban ajouré, apparemment presque totalement dépourvu de structures fibrillaires (fig. 61 *c, d*) (fibres protoplasmiques de Jabonero, 1948 *a, b* et seq., *Schlingenterritorien* de Stöhr, 1932).

Un des aspects les plus fréquents est une sorte de réseau à mailles losangiques, que l'on trouve dans l'illustration de nombreux mémoires où la théorie du *sympathische Grundplexus* est défendue (fig. 61 *f, g, i*). Que signifie donc au juste cette gamme d'aspects donnés par les imprégnations argentiques ?

Ce genre de discussion fut pendant très longtemps un dialogue de sourds entre les auteurs, chacun tenant un des aspects mentionnés ci-dessus comme traduisant seul la « vraie structure » des travées (Boeke, 1939 *a*). Maintenant, grâce à la démonstration apportée par le microscope électronique de la justesse de la conception de la fibre amyélinique composée selon Nageotte, nous avons une base sûre pour interpréter les images des travées intramusculaires, dont le schéma fondamental d'organisation est identique à celui des fibres amyéliniques, mais les rapports entre fibres nerveuses et cytoplasme schwannien simplement plus lâches : l'existence de mésaxones est exceptionnelle, et la plupart du temps les fibres nerveuses sont soit logées dans des gouttières largement ouvertes en surface, soit simplement adossées au cytoplasme schwannien (Pl. XXXVII). Néanmoins, la présence de l'élément schwannien est absolument constante.

DISCUSSION

Les images des auteurs réticularistes furent dès longtemps critiquées avec divers arguments : Nageotte (1938), Schimert (*alias* Szentagothai) (1938, 1957 *b*), Lawrentjew (cité par Gibson, 1940), Weber (1955 *a*) incriminèrent la fixation comme source fondamentale d'arte-

facts, tandis que Nonidez (1936, 1937 *a*, *b*, 1944), Herzog (1954 *b*), Botar (1962) s'en prirent plutôt à l'électivité des méthodes employées.

Il est certain que les divers complexes d'argent ammoniacal sont susceptibles de colorer les fibres de réticuline : on n'en veut pour preuve que le fait qu'ils sont employés à cet effet dans plusieurs excellentes méthodes. Mais cette coloration se produit dans des conditions bien différentes de celles dans lesquelles on colore les fibres nerveuses, et, à l'exception peut-être de certaines images de Stöhr et de Reiser, qui n'ont jamais donné beaucoup de précisions sur leur technique, nous admettons que la plupart des images de réseau reproduites dans la littérature, comme celles que nous avons pu obtenir dans nos propres préparations, ne résultent pas de l'imprégnation de fibres de nature conjonctive, mais bien d'éléments faisant authentiquement partie des travées nerveuses (fibres nerveuses ou névroglie) (fig. 61). Les critiques de Nonidez sont d'ailleurs loin d'emporter la conviction car les images qu'il oppose à celles des auteurs réticularistes sont obtenues par des méthodes certes plus électives, mais manifestement incapables de révéler une grande partie des fibres les plus fines des plexus périphériques.

A notre point de vue, les deux séries de causes mentionnées plus haut comme susceptibles d'expliquer les aspects fallacieux en réseaux jouent simultanément.

Pour ce qui est des effets de la fixation, il y a bien longtemps que Ranvier (1878) a montré quelles déformations, aboutissant à un aspect réticulé, l'action fixatrice du bichromate d'ammonium peut engendrer dans une fibre amyélinique à plusieurs axones. De nombreux aspects, obtenus après fixation par le formol et imprégnation à l'argent ammoniacal dans les mémoires de Boeke, Stöhr et Jabonero (avec le carbonate argent ammoniacal), rappellent beaucoup celui dessiné par Ranvier. Lawrentjew (cité par Gibson, 1940) a montré que l'apparition de ces dispositions en réseau était favorisée par l'emploi de concentrations élevées de formol (40 %) pour la fixation. Il s'agit vraisemblablement d'une déformation des fibres, due à une action brutale du fixateur entraînant, par exemple, l'exagération des varicosités ou une dissociation des faisceaux de neurofibrilles en certains points (fig. 61 *e*).

En effet, le faisceau neurofibrillaire d'un neurite, s'il se trouve dissocié en plusieurs parties, qui se réunissent à nouveau plus loin, peut donner l'illusion de la confluence de deux ou plusieurs fibres. Cette confusion entre neurites entiers et faisceaux de neurofibrilles est sans doute à la base de beaucoup d'interprétations réticularistes depuis Apathy et Bethe. En outre, des faisceaux de neurofibrilles appartenant à des fibres voisines peuvent se trouver temporairement accolés par suite des déformations locales, les membranes plasmiques qui les séparent ne pouvant être vues au microscope ordinaire. La répétition de tels phénomènes le long d'un faisceau permet d'expliquer les aspects en chaînette qu'on obtient à partir de faisceaux pourtant formés de neurites parfaitement individualisés (fig. 61 *i*). Disons, pour

finir, que les déformations locales sont d'autant plus marquées que l'on s'adresse à des travées non fixées en extension, ce qui est souvent le cas des plus fines.

L'autre source d'artefacts est l'électivité toute relative des colorations par les complexes de nitrate ou de carbonate d'argent ammoniacal. On sait que ces colorations sont progressives et que, si elles n'étaient arrêtées à temps par l'utilisateur, elles finiraient par colorer la pièce de façon opaque et uniforme. D'autre part, la coloration des fins plexus nécessite une imprégnation assez « poussée », entraînant très souvent la coloration simultanée des noyaux, voire du cytoplasme, de diverses cellules non nerveuses, des capillaires, etc.

Avec les variantes de la méthode utilisant le carbonate d'argent ammoniacal (Jabonero, 1953 *a*), il est facile, pour des modifications minimes dans la technique (par exemple dans le temps de fixation), d'obtenir de véritables colorations panoptiques ou cytoplasmiques générales (fig. 44 *b*). Il en va de même avec la méthode de Bielschowsky-Gros, qui a fourni de façon exceptionnelle à Riegele (1932), sans qu'il en comprenne bien les raisons, des colorations électives du cytoplasme schwannien, avec néanmoins de temps à autre une fibre nerveuse (cf. fig. 53), et à Herzog (1954 *a*) des colorations de la névroglie ganglionnaire.

Lorsqu'on veut obtenir la mise en évidence des fibrilles les plus fines, souvent un peu de cytoplasme se trouve également coloré au niveau des travées. A priori, on ne peut savoir s'il s'agit de neuroplasme ou de cytoplasme schwannien. En fait, l'examen de nombreuses préparations montre que tous les intermédiaires sont possibles entre des colorations purement névrogliques et purement neurofibrillaires, avec également, dans quelques cas, coloration du neuroplasme (fig. 61 *f, g, h*). Dans ces conditions, l'impossibilité où ces techniques nous laissent de distinguer les membranes limitantes des divers constituants des travées donne naturellement des aspects en réseaux.

Jabonero (1962 *b*) s'est élevé contre l'idée que le constituant cytoplasmique coloré dans les travées puisse être en certains cas glial : il le tient pour assurément neuroplasmique. Cependant, le fait que les colorations obtenues par lui ou par d'autres donnent des images des faisceaux nerveux radicalement différentes de celles fournies par les méthodes neuroplasmiques classiques (méthode de Golgi, bleu de méthylène), qui colorent justement tout le neuroplasme, rend impossible d'admettre son point de vue. Il est plus vraisemblable que l'on colore dans chaque cas des constituants différents des travées, les neurites sûrement dans l'un, le cytoplasme schwannien et les neurites dans l'autre.

Le travail récent de Dropmann (1963), nonobstant les difficultés d'interprétation des imprégnations en coupes ultraminces, montre que la membrane gliale peut s'imprégner par l'argent. Mais son étude ne permet pas encore une confrontation précise des aspects obtenus avec le microscope ordinaire.

Ainsi, en résumé, il semble probable que les aspects mis en avant par les réticularistes reposent à la fois sur des artefacts de fixation entraînant des confusions entre des faisceaux de neurofibrilles et des neurites entiers, et d'autre part sur une électivité imparfaite, ne permettant pas d'imprégner séparément dans de nombreux cas les constituants nerveux et glial des travées.

Certains arguments développés ci-dessus, qui avaient déjà été en partie formulés dans un article antérieur (Taxi, 1959), ont été également utilisés par Botar (1962), dont les conclusions nous paraissent dans l'ensemble fondées, sans toutefois que nous puissions prendre parti sur la question de savoir si l'histoire pathologique et l'âge du sujet ont une influence sur la densité des éléments nerveux décelables par les colorations argentiques, point sur lequel nous manquons d'informations.

Ces remarques ne retirent en rien leur intérêt aux imprégnations argentiques en tant que méthodes topographiques, les problèmes proprement cytologiques étant de toute façon, maintenant, du domaine de la microscopie électronique.

B. — TERMINAISONS DES NERFS DANS LES TUNIQUES MUSCULAIRES

I. — APPORT DE LA MICROSCOPIE ORDINAIRE

On a très tôt recherché des terminaisons des fibres nerveuses au contact des cellules musculaires lisses, qui seraient plus ou moins homologues de l'arborisation terminale de la plaque motrice du muscle strié (v. Historique).

Avec la méthode de Golgi (fig. 35 *c*), nous avons pu aisément retrouver des images semblables à celles de Cajal (1893 *a*, *b*, 1911) et Retzius (1892), où l'on voit des fibres se détacher du plexus intramusculaire pour se terminer au sein de la musculeuse par un renflement. Mais ces images ne peuvent aujourd'hui être retenues comme démonstratives; elles doivent être rapportées au phénomène d'interruption de l'imprégnation (*Unterbrechung*), dont la méthode de Golgi est coutumière. Avec les autres méthodes (bleu de méthylène, argent ammoniacal), l'innervation du muscle lisse intestinal apparaît réalisée par un système à mailles fermées dont aucune fibre ne s'échappe pour se terminer librement. Sur la question de savoir quels sont les rapports exacts des faisceaux les plus fins ou de certaines de leurs fibres avec les cellules musculaires lisses, aucune des méthodes ne permet de constatation sûre. On peut tout juste dire qu'en certains points ces rapports paraissent très étroits.

Si l'on admet l'existence d'un tel système à mailles fermées, postulée par Hillarp (1946, 1949), une délicate question reste posée : comment les neurites se terminent-ils ? Hillarp (1946, 1959 *a*) pense que ces fibres décrivent de larges boucles fermées sur elles-mêmes. Mais

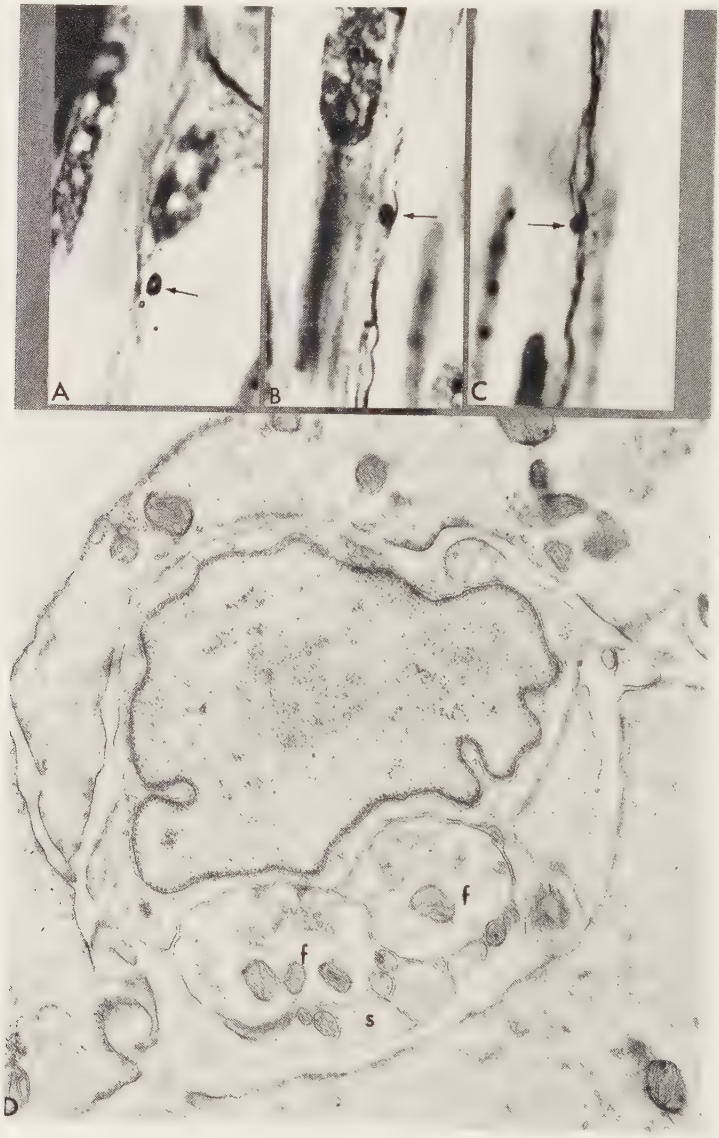


Fig. 62. — A, B et C. Anneaux (flèches) suggérant l'existence de terminaisons au sein des faisceaux du plexus intramusculaire (× 1 090).

D. Aspect de fibres *(f)* présentant des caractères terminaux, que l'on est tenté de rapprocher des précédents. La nature de la cellule située au-dessus des fibres *(f)* est incertaine. Nous inclinons à en faire une cellule interstitielle, mais sa nature schwannienne pourrait également être envisagée, car le cytoplasme n'est pas caractéristique ici; *s*, cytoplasme schwannien (× 18 800).

personne n'a pu constater objectivement l'existence de telles boucles fermées, et cela ne peut rester qu'une hypothèse.

Sans prétendre clore le débat sur ce point, nous voudrions cependant signaler que nous avons rencontré dans les travées, de temps à autre, des anneaux tout à fait semblables aux anneaux terminaux ou subterminaux, mais hors de position, semble-t-il, d'être en connexion avec un effecteur (fig. 62 *a*, *b*, *c*). C'est une hypothèse défendable qu'ils pourraient représenter la terminaison intrafasciculaire d'une fibre. Nous n'avons cependant pas, actuellement, observé ces aspects en nombre suffisant pour prétendre généraliser. D'autre part, les micrographies électroniques fournissent des aspects, également peu fréquents, qui pourraient s'interpréter de la même façon (fig. 62 *d*). Il s'agit de sections de fibres d'un assez large diamètre, chargées de vésicules, et qui sont au contact d'une cellule engainante (on ne peut dire sur l'image en question s'il s'agit d'une cellule interstitielle ou d'une cellule de Schwann).

Données histochimiques. — Elles se résument à l'étude de la répartition des cholinestérases dans l'intestin.

Le plexus, dans son ensemble, est le siège d'une activité AChE qui permet d'obtenir d'excellentes images topographiques montrant que, pratiquement, toutes les travées nerveuses sont actives (fig. 31 *a*, *b*). Mais leur médiocre qualité cytologique ne permet de tirer aucune indication sur la localisation des activités à l'échelle des fibres.

Dans les couches musculaires, Koelle a montré chez le Chat (1950) l'existence d'une ChE, plus forte dans la longitudinale que dans la circulaire. Nous avons retrouvé une différence analogue entre les deux couches musculaires chez le Rat et la Souris, dont la signification reste à établir.

II. — APPORT DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

1° Questions préliminaires.

Nous avons dit plus haut que les sections des travées du plexus apparaissent comme des assemblages de fibres groupées autour d'une plage de cytoplasme schwannien et que des rapports de contiguïté peuvent exister entre les travées et les cellules interstitielles et leurs prolongements, ainsi que les histiocytes.

Il en résulte que diverses sources de confusions peuvent se présenter à propos de l'identification des éléments participant à la constitution de certaines travées intramusculaires. Ce peut être quelquefois à cause de l'existence de diverticules de cytoplasme schwannien pou-

vant être confondus avec de petites fibres nerveuses. La distinction d'avec les histiocytes est relativement aisée : leur richesse en grains de Palade fournit un test simple et sûr (fig. 55). Mais les confusions risquent de se produire avec les cellules interstitielles, dont on a vu, au chapitre précédent, que les caractères ultrastructuraux au niveau des prolongements diffèrent assez peu de ceux des fibres nerveuses.

Ces difficultés ont des incidences importantes sur la question qui nous intéresse ici. En effet, comme nous allons le voir, les prolongements des cellules interstitielles peuvent présenter également des rapports très étroits avec les cellules musculaires lisses, et il est du plus grand intérêt de pouvoir les distinguer, dans tous les cas, des fibres nerveuses. Voyons d'abord comment celles-ci se présentent.

Leur diamètre peut varier dans de larges proportions, entre plus d'un micron et moins de 1/10 de micron. Ceci ne correspond sans doute pas à l'existence de plusieurs catégories de fibres, dont certaines

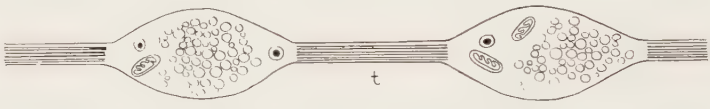


Fig. 63. — Schéma de la structure d'une fibre nerveuse des plexus intramusculaires de l'intestin, présentant des varicosités régulièrement disposées.
Les segments minces comportent des neurotubules *(t)*, les autres des accumulations de vésicules.

seraient très fines, mais plutôt à des inégalités importantes de diamètre dans le sens longitudinal. Nous retrouvons là les varicosités observées avec les méthodes neuroplasmiques.

Des images suggestives de l'existence de varicosités peuvent se trouver dans les coupes longitudinales (Pl. XXXVI); elles donnent à penser, et ceci se trouve parfaitement recoupé par l'examen des coupes transversales semi-sériées, que la fibre est formée d'une succession de segments renflés, contenant surtout des vésicules de type synaptique (300 à 600 angströms de diamètre), et de segments rétrécis, contenant uniquement des neurotubules (fig. 63). Ceux-ci sont un constituant très caractéristique des fibres nerveuses.

On ne peut malheureusement pas en dire autant des vésicules, car les prolongements des cellules interstitielles peuvent en contenir de très semblables : nous avons vu que c'est même un de leurs traits les plus généraux (Pl. XXXVIII).

Dans ces conditions, lorsque la situation topographique ne permet pas de se faire une opinion par d'autres recoupements, on se trouve en face de problèmes ardus pour identifier certaines fibres, problèmes quasi insolubles lorsqu'on dispose seulement, comme c'est généralement le cas, de coupes isolées. Nous serons bientôt confrontés avec ces difficultés.

2° *Connexions entre fibres nerveuses et cellules musculaires lisses.*

L'étude des connexions entre fibres nerveuses et fibres musculaires lisses a été faite à partir de deux groupes d'images. Les unes ont été prises au hasard de nombreux prélèvements, les autres au cours de l'étude systématique de coupes semi-sériées, intéressant un secteur de 500 microns de long environ (v. plus loin).

Nous avons exploré les micrographies pensant d'abord trouver des fibres nerveuses présentant des jonctions synaptiques avec les cellules musculaires lisses, identifiables d'après ce que l'on sait des synapses interneuronales (V. Chapitre II, p. 480) ou myoneurales (Robertson, 1956; Birks, Huxley et Katz, 1960; Andersson-Cedergren, 1959), dans lesquelles l'intervalle synaptique est beaucoup plus large (environ 500 Å). Mais il est devenu assez vite évident que, comme le laissaient supposer les méthodes électives, les fibres nerveuses, même les plus fines, ne quittent jamais les faisceaux pour s'insinuer individuellement entre les cellules musculaires lisses. C'est pourquoi nous proposons d'appeler ce type de distribution des fibres nerveuses dans le muscle lisse *l'innervation fasciculée.*

Néanmoins, des fibres situées en surface des faisceaux et contenant des vésicules de type synaptique appliquées contre la membrane peuvent présenter, avec des cellules musculaires lisses situées en vis-à-vis, des rapports de voisinage assez étroits pour qu'on soit tenté d'y voir des synapses. La recherche systématique nous a permis d'observer un certain nombre de tels aspects (Pl. XXXVII). Dans certains cas (Pl. XXXVII, fig. 5 et 6), le contenu des fibres est formé en majorité de vésicules plus grandes, à inclusion centrale assez dense, qui rappellent les vésicules « de type neurosécrétoire » des terminaisons préganglionnaires de la Grenouille ou du Rat (type I de Grillo et Palay, 1962).

Mais, cherchant à définir avec précision les synapses, notamment par la valeur de l'intervalle synaptique, comme il est aisé de le faire pour les synapses interneuronales ou myoneurales, nous nous sommes heurté à des difficultés insurmontables. En effet, si l'on considère un certain nombre d'aspects susceptibles de correspondre à des synapses, la distance séparant les membranes plasmiques de la fibre nerveuse contenant des vésicules supposées synaptiques et de la cellule musculaire lisse peut présenter toutes sortes de valeurs comprises entre un micron (et même plus) et 200 Å. La présence de « vésicules de type synaptique » ne peut naturellement à elle seule permettre de définir une synapse, puisque de telles vésicules existent à des niveaux où manifestement il n'y a pas de synapse possible (Pl. XXXV, fig. 2). Cette image montre que même les amas de vésicules collées à la membrane présynaptique, si caractéristiques des « zones actives » des synapses interneuronales, peuvent être observés en dehors de toute synapse éventuelle.

En ce qui concerne l'autre critère d'identification des synapses, à savoir l'existence d'une différenciation postsynaptique, quelle est la situation ?

Dans les régions où les membranes sont assez proches pour qu'on puisse considérer qu'il y a synapse (entre 200 et 500 Å), elles ne présentent que rarement le parallélisme rigoureux, suggérant l'existence d'une coaptation fonctionnelle, que l'on trouve dans les autres synapses.

De plus, il n'y a ni « épaississement de membrane », ni autre différenciation postsynaptique homologue des zones actives. On ne saurait tenir pour telles les vésicules de type pinocytotique, qui sont réparties partout le long de la membrane des cellules musculaires lisses.

Ces diverses raisons nous ont amené à penser qu'il n'y a pas dans l'intestin de synapses au sens de connexions morphologiques précises, bien définies notamment par la valeur fixe de l'intervalle synaptique et par des différenciations postsynaptiques, mais que les fibres nerveuses peuvent influencer des fibres musculaires situées au voisinage par diffusion de substance, naturellement jusqu'à une distance critique que nous n'avons pas le moyen d'évaluer. On peut penser à la valeur de 500 Å, correspondant à l'intervalle synaptique des synapses myoneurales, le plus grand qu'on connaisse actuellement. Mais ce rapprochement est très discutable, car les deux systèmes fonctionnent dans des conditions très différentes; ainsi la surface considérable du contact synaptique dans les synapses myoneurales est un facteur très favorable à l'action du médiateur, qui ne saurait s'échapper de cette zone. Ici les conditions de diffusion sont souvent beaucoup moins bien définies. Devant ces imprécisions, nous répugnons à utiliser pour désigner ce type de connexion le terme de « synapse », et tout autant celui de « synapse à distance » (Jabonero), qui contient une contradiction interne. Il n'y a pas de jonction véritable au sein d'un tel muscle, mais une innervation fasciculée à action médiate.

La diffusion d'un médiateur se fait probablement à partir des fibres montrant, en surface des faisceaux, des collections de vésicules collées contre la paroi; ces sites sont les seuls où une disposition morphologique suggère la possibilité d'une diffusion de substance, dont il faut bien admettre l'existence pour expliquer le fonctionnement. Ces conclusions ne pourraient être remises en cause que par la mise en évidence, à la suite par exemple de nouveaux progrès techniques, de différenciations membranaires ou autres situées en face des fibres contenant des vésicules et définissant alors une coaptation synaptique. Mais actuellement il n'y a aucun signe de l'existence d'un tel dispositif.

Avant d'aller plus loin, il faut parler d'un certain nombre d'aspects (fréquents surtout au niveau du plexus intramusculaire profond) de connexions étroites entre certaines structures, qui pourraient passer pour des fibres nerveuses, et des fibres musculaires lisses, aspects qu'on

pourrait opposer à ce que nous venons de dire. En effet, des « fibres » peuvent déprimer profondément la surface des cellules musculaires lisses avec une apposition régulière de membranes séparées par une distance de 100 Å. Comme elles peuvent avoir, d'autre part, des rapports avec les travées nerveuses et contenir des vésicules de type synaptique, il semblerait normal de voir là des contacts synaptiques. Nous ne croyons pas que cette interprétation soit la bonne (Pl. XXXVIII, fig. 2, XXXIX).

En effet des coupes favorables montrent clairement que certaines de ces « fibres » sont, en fait, des prolongements de cellules interstitielles. Par exemple, il arrive que le noyau même de la cellule soit visible dans la coupe (Pl. XL). D'autres fois, il s'agit d'une plage de cytoplasme contenant des grains de Palade, ce qui exclut qu'il puisse s'agir d'un neurite. Lorsque les « fibres » ne présentent pas de structures ou de rapports significatifs (Pl. XXXVIII), ce n'est que par analogie avec les aspects précédents que l'on peut comprendre qu'il s'agit de prolongements de cellules interstitielles, interprétation qui paraîtrait autrement sans fondement, sauf toutefois si l'on veut bien se rappeler les aspects topographiques dont nous avons parlé au chapitre précédent (fig. 49).

Quelle que soit l'opinion à laquelle on se range concernant les rapports nerf-muscle (et nous verrons dans la discussion que plusieurs auteurs soutiennent l'existence de synapses), et quelle que soit l'évolution future de nos connaissances concernant les connexions envisagées, la deuxième question qui se pose est de savoir si chaque fibre musculaire lisse est susceptible d'être soumise à l'influence directe d'une fibre nerveuse.

A première vue, compte tenu du nombre respectif des faisceaux et des fibres dans un champ donné, et compte tenu du fait que la direction des faisceaux à l'intérieur du muscle est relativement fixe, cela paraît peu probable.

D'autre part, chez la Souris, le Rat et le Cobaye, la musculature longitudinale de l'intestin, qui comporte habituellement 3 ou 4 épaisseurs de cellules chez la première, 6 ou 7 chez les autres, ne contient pas de faisceaux nerveux, et il est donc pratiquement impossible dans ce cas que chaque fibre musculaire puisse être sous l'influence directe d'une fibre nerveuse. Toutefois, pour apporter des arguments plus directs encore, nous avons entrepris l'étude d'un groupe de cellules musculaires lisses dans le but de suivre certaines d'entre elles de bout en bout et de vérifier si elles se trouvaient ou non, en un point quelconque, suffisamment proche d'une fibre nerveuse pour être directement sous son influence. La longueur des cellules musculaires lisses de l'intestin de Souris fixées en extension modérée étant de l'ordre de 400 microns, il ne pouvait être question d'observer une cellule en coupes strictement sériées. C'est pourquoi nous avons eu recours au procédé des coupes semi-sériées, pratiqué de la façon suivante : les coupes, dont l'épaisseur est évaluée d'après les données de Peachey (1958), sont recueillies

par groupe d'une dizaine environ, représentant une épaisseur totale d'environ 0,8 à 1 micron, sur des grilles à grands carreaux (75 % de la surface totale de la grille est observable), recouvertes d'une membrane de collodion renforcée par un film de carbone. Sur chaque grille au moins une coupe était observée, ce qui paraît très suffisant pour notre objet, étant donné la fixité d'orientation des cellules et des travées nerveuses; l'écart moyen des images observées était donc de 1 micron et pouvait aller dans quelques cas jusqu'à 2 microns. Naturellement, il était souvent bien moindre, car nous prenions en général plusieurs photos par grille. Après plusieurs essais qui n'ont pu être menés à terme, une série de 600 grilles a pu être ainsi constituée.

Parmi ces grilles, toutes n'étaient pas intéressantes pour nous : en effet, chaque fois que l'on change de rasoir, le départ des nouvelles coupes se fait généralement en biseau et ainsi une, deux ou quelquefois plusieurs grilles peuvent ne pas passer par la partie de coupe intéressante. Les photos du secteur choisi ont été faites au grossissement $\times$ 4 300.

Notre étude a porté sur un groupe de 10 fibres musculaires choisies arbitrairement. Naturellement, certaines des fibres du groupe primitivement délimité n'ont pu être suivies que sur un faible trajet, parce qu'elles se sont terminées. Nous avons, d'autre part, suivi partiellement certaines fibres, qui sont apparues plus loin au sein du groupe, aux limites duquel se trouvaient trois faisceaux nerveux. Parmi les fibres étudiées, deux ont pu être suivies de bout en bout. Nous rapporterons ci-dessous les faits les concernant.

Fibre musculaire lisse n° 4. — Elle a été observée dans toute sa longueur entre les grilles n° 3 et n° 453 (v. fig. 64 à 80) (1).

Cette fibre, d'abord entourée par d'autres fibres musculaires lisses, est venue affleurer dans le plan de clivage de la musculeuse au niveau de la grille n° 75, en face d'un histiocyte. Au niveau de la grille 107, elle s'est trouvée en face d'une travée tertiaire du plexus d'Auerbach accompagnée de prolongements de cellule interstitielle et d'histiocyte, la distance la plus courte séparant ces deux formations étant égale à 0,4 micron, sans d'ailleurs que les fibres nerveuses les plus voisines contiennent la moindre vésicule qui puisse représenter le support d'un quelconque médiateur. Puis l'orientation de la fibre musculaire et celle de la travée ont progressivement divergé, de sorte que la fibre musculaire s'est trouvée en face d'une travée primaire du plexus d'Auerbach, à une distance jamais inférieure à 0,8 micron, ceci entre les grilles 300 et 348, la fibre se retrouvant ensuite environnée à nouveau de fibres musculaires lisses jusqu'à son extrémité.

(1) On ne peut évidemment ici que donner une idée des documents utilisés, ou leur nombre. Nous avons dans ce but sélectionné un certain nombre de calques de photographie permettant de repérer les positions successives de la fibre musculaire n° 4, auxquels on a ajouté trois photographies à titre indicatif.

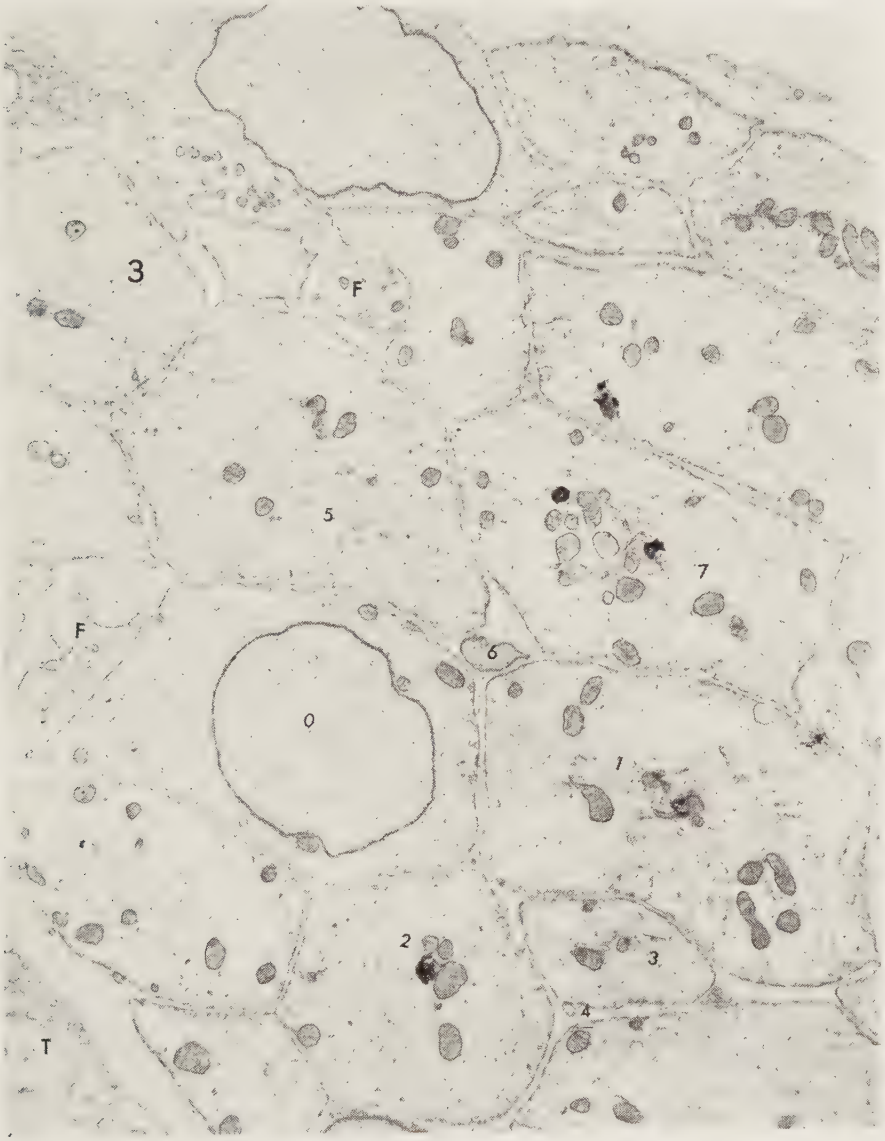


Fig. 64.

Fig. 64 à 80. — Illustration à l'aide de calques des photographies (3 seulement ont été données à titre d'exemple) de l'évolution des rapports de la fibre musculaire n° 4 avec son environnement. Le numéro en haut et à gauche indique le numéro de la grille dans la série d'où provient l'image. On a donné plusieurs documents intéressant la zone où la fibre n° 4 se trouve le moins éloignée d'un faisceau nerveux (calque des grilles 107 *(a)* et 108, photo 107 *b*). Il n'y a là aucun signe de coaptation fonctionnelle (fig. 69). Tous les calques sont au grandissement de 5 375, les photos 64 et 73 à 7 100, la fig. 69 à 10 750. Le chiffre 3 a été utilisé pour désigner deux fibres musculaires différentes. On a représenté en pointillé la paroi des capillaires et des histiocytes; *F*, faisceaux nerveux intramusculaires; *T*, travée du plexus d'Auerbach.

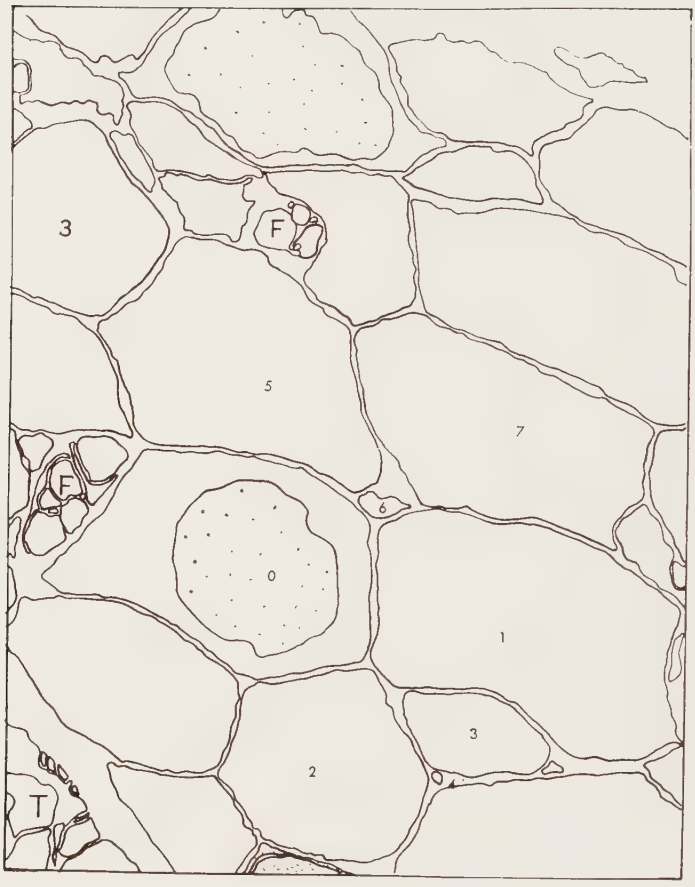


FIG. 65.

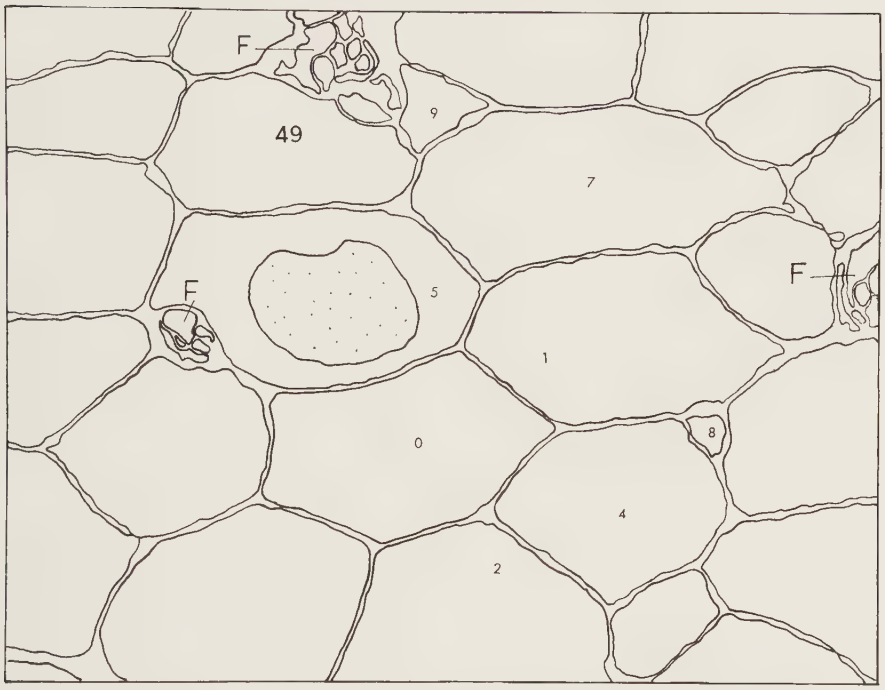


Fig. 66.

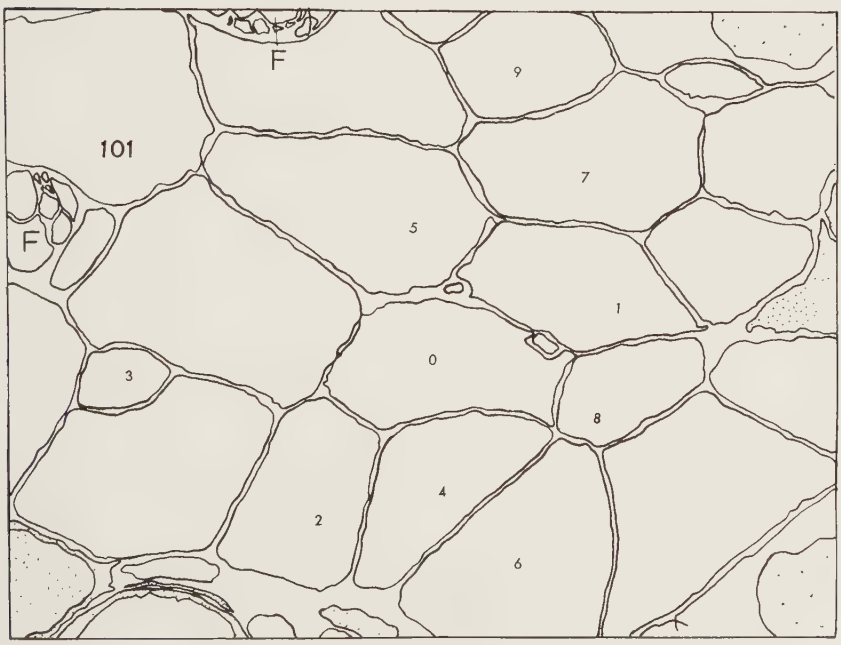


Fig. 67.

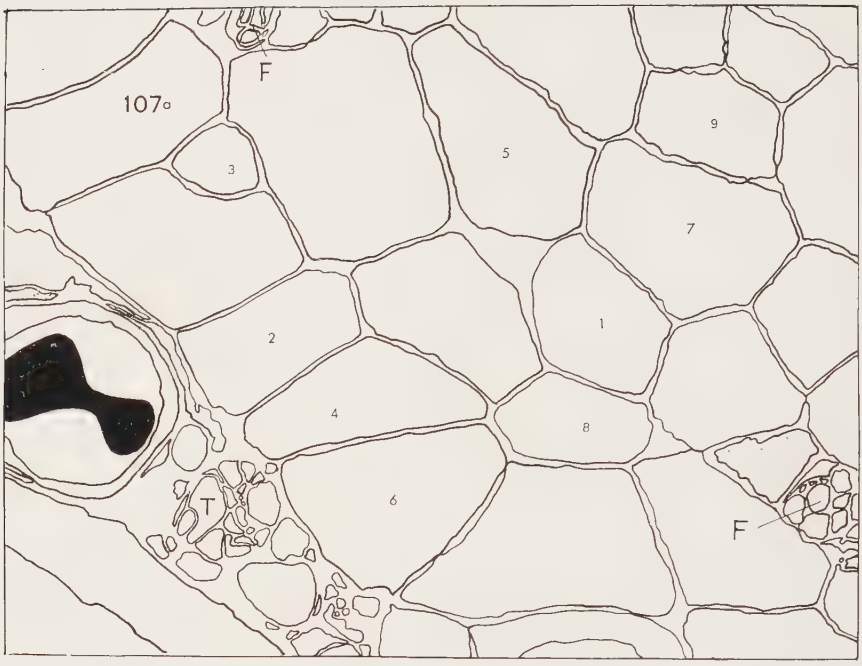


FIG. 68.

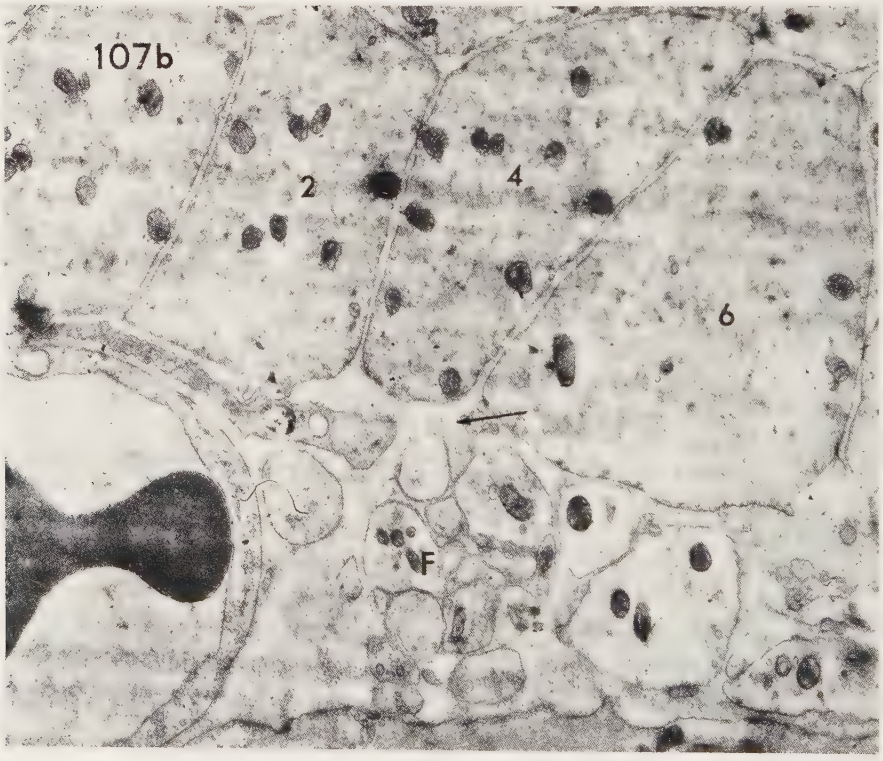


FIG. 69.

FIG. 70.

FIG. 71.

Fig. 72.

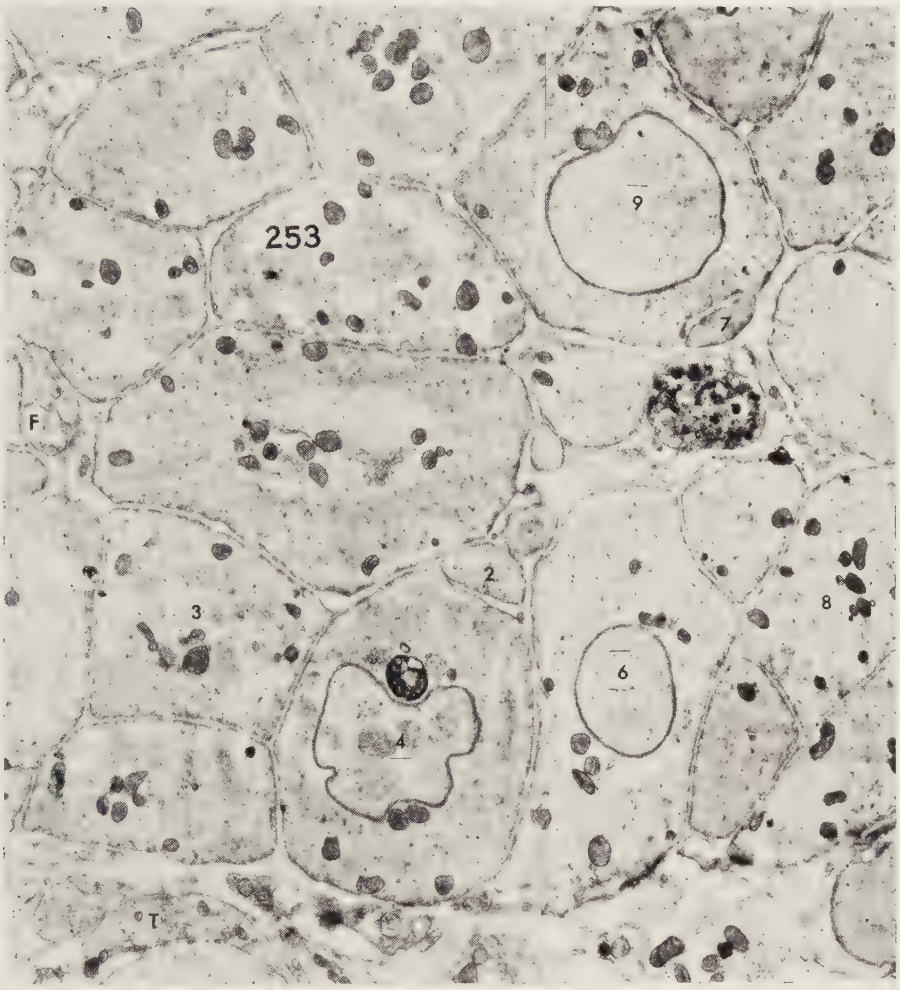


Fig. 73.

Fig. 74.

Fig. 75.

Fig. 76.

Fig. 77.

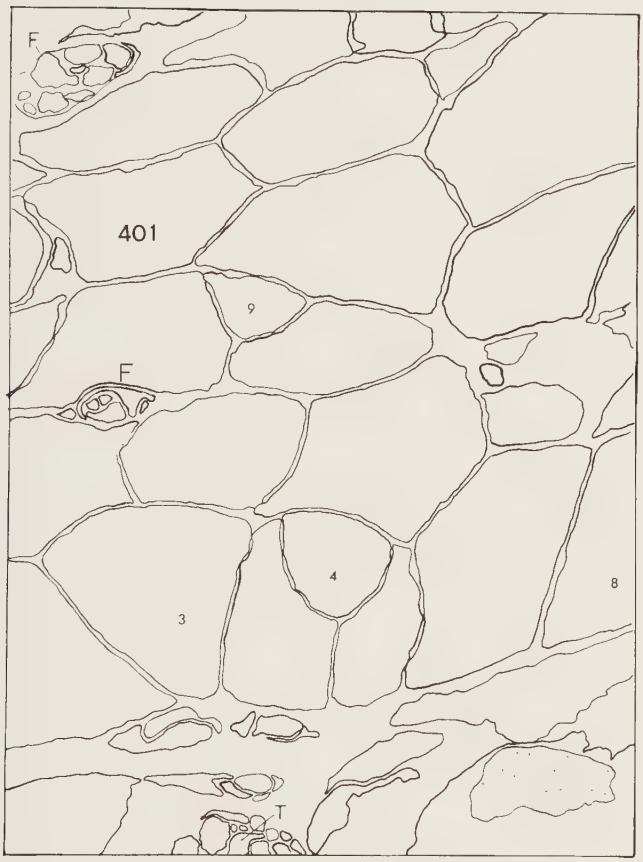


Fig. 78.

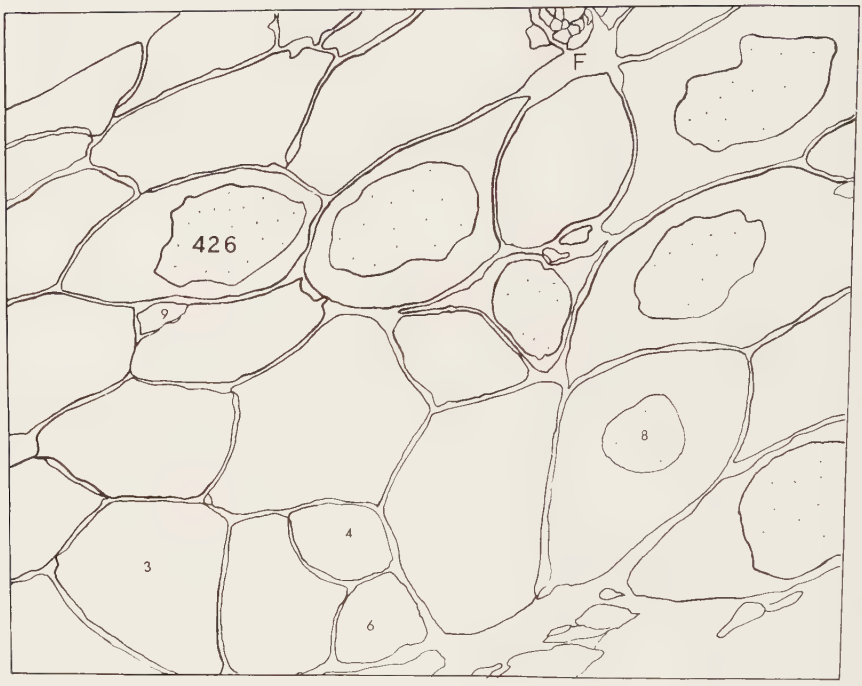


Fig. 79.

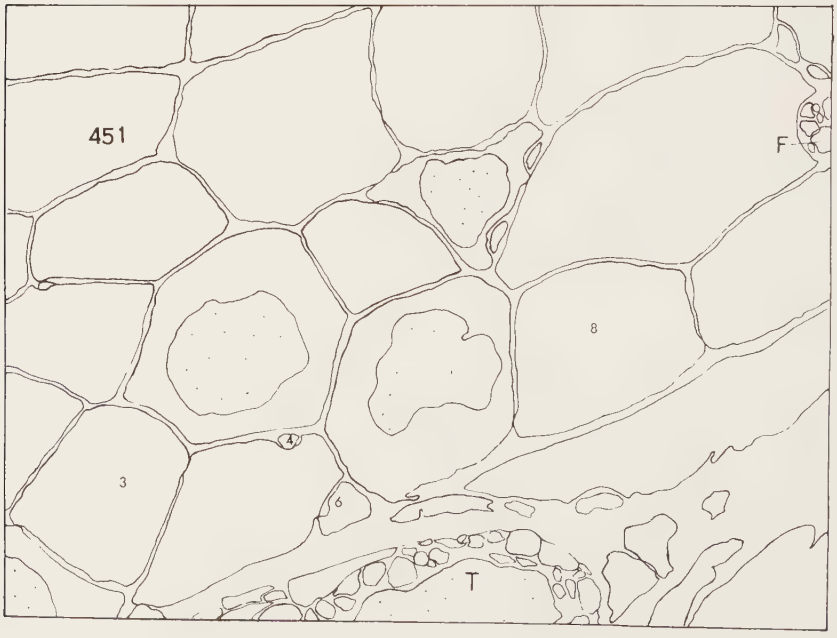


Fig. 80.

Fibre musculaire lisse n° 9. — Elle a été observée dans toute sa longueur, de la grille 32 à la grille 455.

Cette fibre a une de ses extrémités (grille 32) qui s'insère sur le bord d'un espace où siège une travée du plexus intramusculaire profond, à une distance de 0,5 micron environ de celui-ci, la gaine de Schwann se trouvant tournée vers la fibre n° 9, exactement dans la position où on la retrouve sur la grille n° 49 (fig. 66). Elle restera dans cette position jusqu'à la grille 78, alors que la gaine de Schwann est passée sur l'autre face du faisceau à partir de la grille 69.

A ce niveau, la distance la plus courte les séparant est d'environ 0,7 micron, une fibre chargée de vésicules se trouvant en face, un peu latéralement. Ensuite elle s'éloigne progressivement du faisceau nerveux, et s'est trouvée constamment environnée d'autres fibres musculaires lisses.

Dans les deux cas décrits, il n'y a donc eu aucun contact étroit entre les fibres musculaires lisses et les fibres nerveuses, et même aucun signe, dans le cas de la fibre n° 4, qu'une action à distance puisse se produire. Dans l'autre, il faudrait admettre une action à distance de 7 000 Å, ce qui paraît beaucoup.

Un type bien différent nous sera fourni par la fibre n° 5 que nous avons suivie sur une partie seulement de sa longueur, entre les grilles 1 et 220. Elle s'est rapprochée d'un faisceau nerveux au niveau de la grille 16. Jusqu'à la grille 82, elle est alors restée vis-à-vis du même faisceau nerveux. En de nombreux points le long de ce trajet (grilles n^{os} 23, 24, 33, 34, 41, 42, 47, 52), elle s'est trouvée séparée d'une fibre nerveuse située en face d'elle par un espace relativement faible (300 à 500 Å); à ces niveaux la fibre nerveuse contenait des accumulations de vésicules de type synaptique, comme le montre le cas de la grille 33, reproduite planche XXXVII, fig. 1.

Quoiqu'on n'ait en aucun endroit observé le parallélisme rigoureux des membranes qui marquerait l'existence d'une coaptation synaptique entre les deux cellules, il paraît logique d'admettre que la fibre nerveuse agit par libération de médiateur (sans doute acétylcholine) sur la fibre n° 5 située en face.

De ces observations, il ressort donc que si certains neurites ont avec une fibre nerveuse des rapports assez étroits pour que l'on admette une action de fibre nerveuse à fibre musculaire, sans d'ailleurs qu'on puisse définir de synapse, beaucoup de fibres, étant donné leur position, ne peuvent pas être directement excitées par une fibre nerveuse, à moins qu'on admette que les médiateurs peuvent diffuser très loin, ce qui paraît improbable au sein de tissus riches en cholinestérase (AChE dans les faisceaux nerveux, ChE dans les muscles). Cette impossibilité d'une stimulation directe ressort non seulement de notre étude sur coupes semi-sériées, mais encore de l'absence totale, signalée plus haut, d'innervation intramusculaire dans la couche longitudinale chez la

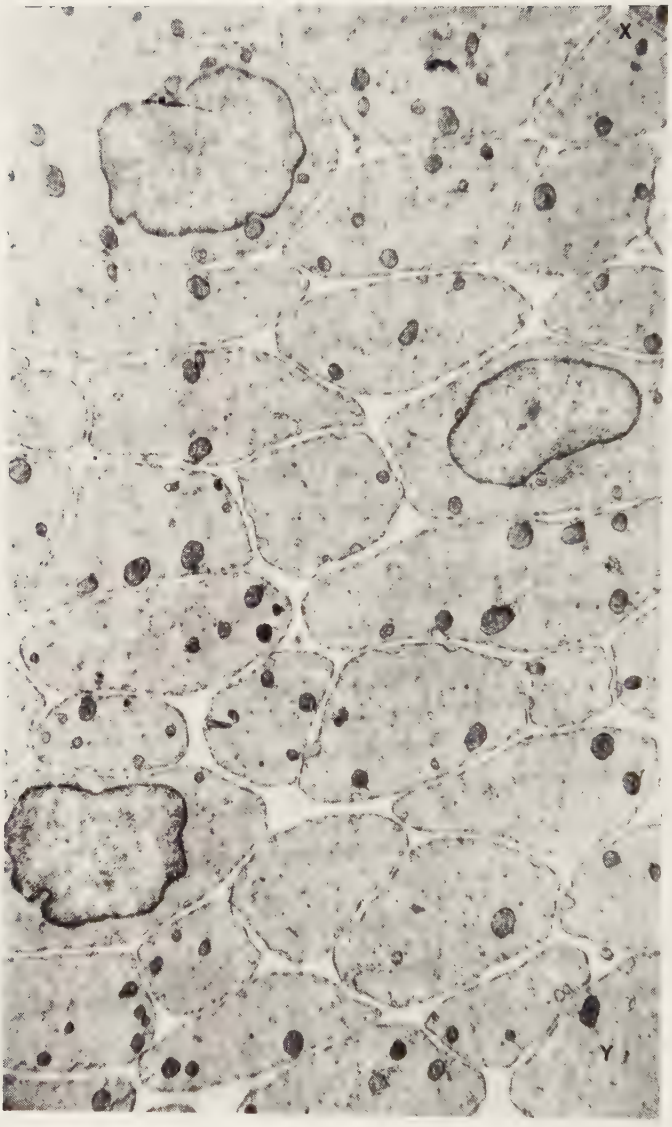


Fig. 81 et 82. — Intestin de Cobaye (× 6 400). Ces deux photos se raccordent suivant la ligne *XY* (fig. 81). On peut voir que ce vaste champ, présentant plus de 60 fibres entières ou partiellement coupées, ne comporte aucune fibre nerveuse.

Souris, le Rat et le Cobaye. D'autre part, l'examen de coupes du muscle circulaire dans ces deux dernières espèces montre que la densité relative d'innervation y est encore bien plus faible que chez la Souris, et que toutes nos conclusions paraissent s'appliquer encore plus aisément à ce matériel (fig. 81 et 82).

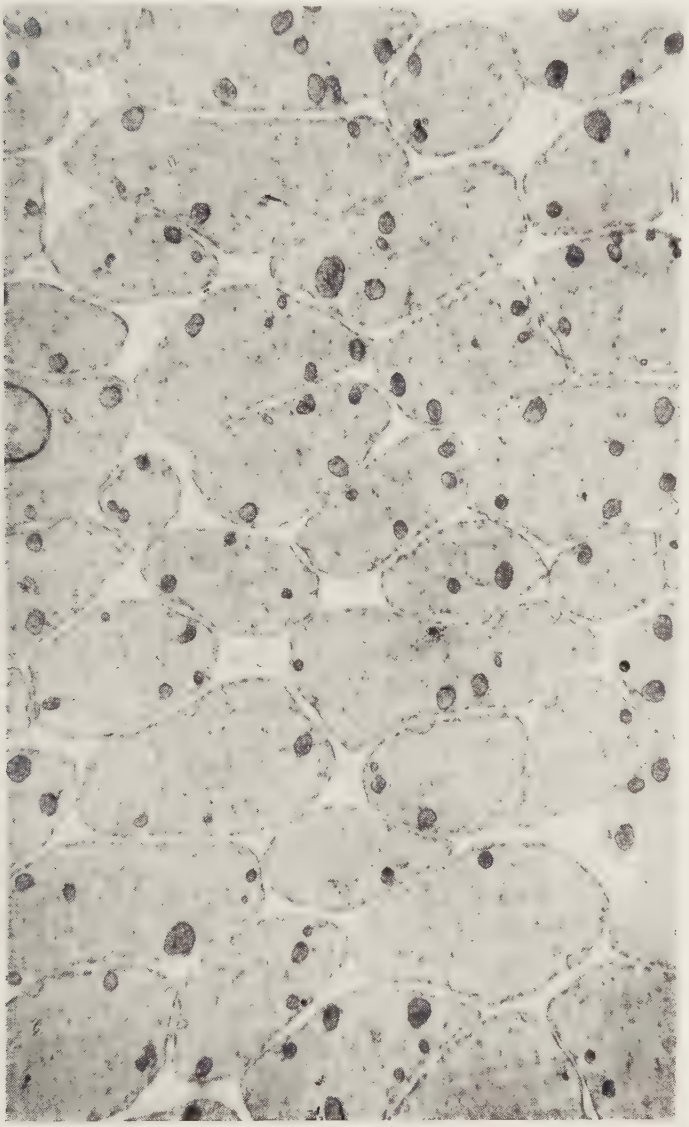


Fig. 82.

3° Connexions musculo-musculaires.

Si de nombreuses fibres musculaires lisses ne sont pas susceptibles, pour des raisons topographiques, d'être directement influencées par une fibre nerveuse, il faut admettre que cette influence s'exerce par une autre voie. Or il se trouve justement qu'il existe des dispositifs de connexion très étroite entre fibres musculaires lisses voisines, qui

pourraient fort bien expliquer une transmission musculo-musculaire.

Dans des intestins fixés par une solution tamponnée de tétroxyde d'osmium, Prosser, Burnstock et Kahn (1960), Rhodin (1962) et Taxi (1961 *c*) ont décrit indépendamment des régions au niveau desquelles la distance entre membranes plasmiques de cellules musculaires voisines, habituellement de l'ordre de 600 à 1 000 Å, tombe à environ 60 Å. Quelquefois les membranes paraissent épaissies, plus denses, à ce niveau. La longueur de ces zones de contact est à peu près toujours la même, de l'ordre de 1/4 à 1/2 micron. Ces contacts peuvent se faire « en passant », entre deux cellules dont les membranes se rapprochent progressivement; le plus souvent toutefois, l'une des deux cellules ou les deux émettent un petit prolongement cylindrique, renflé à l'extrémité, qui vient au contact de la surface de la cellule voisine, souvent au niveau d'un prolongement identique (Pl. XLVIII, fig. 1).

Après fixation par le permanganate de potassium, nous avons pu constater, après Dewey et Barr (1962, 1964), dont les observations furent complétées par Oosaki et Ishii (1964), une fusion (ou un accolement) des couches externes des membranes plasmiques (Pl. XLI), de sorte qu'au niveau de ces contacts on peut reconnaître trois couches denses, la couche moyenne paraissant plus dense.

Dewey et Barr (1962) ont proposé pour cette disposition le terme de *nexus,* mot commode, mais qui a malheureusement déjà été employé par Sherrington (1906) dans un sens beaucoup plus large à propos des connexions interneuronales dans le système nerveux central. Il semble que la plupart des auteurs anglo-saxons préfèrent le terme de « tight jonction », qui s'applique également aux synapses interneuronales dites « électriques », dans lesquelles les caractéristiques des contacts entre les membranes synaptiques sont très semblables, et qu'on pourrait traduire par « jonction sans intervalle ».

Ces connexions musculo-musculaires sont nombreuses. Nous les avons comptées systématiquement sur les photographies de coupes semi-sériées pour quelques cellules ou parties de cellules.

Fibre n° 3. — 176 contacts dénombrés pour 345 photos examinées, représentant une épaisseur réelle de 27 microns environ, en comptant une moyenne de 0,08 micron par coupe.

Fibre n° 4. — 177 contacts pour 436 photos examinées, représentant une épaisseur réelle de 35 microns environ.

Fibre n° 8. — 117 contacts dénombrés pour 392 photos examinées, soit environ 32 microns.

Les prélèvements correspondaient, comme nous l'avons dit, à un intervalle entre chaque coupe de l'ordre de 1 micron, régulièrement répartis tout le long de la fibre.

Rapportés à la longueur moyenne des fibres en extension dans cet organe (400 microns), on obtient pour les fibres considérées les valeurs

suivantes : 2 560, 2 020 et 1 465 contacts. Ces chiffres présentent des écarts importants, mais il faudrait évidemment des dénombrements plus nombreux pour pouvoir faire une moyenne significative. Si l'on admet une valeur moyenne de 0,3 micron de diamètre pour chaque surface de contact, on obtient 0,071 micron^2 par contact, soit 143 microns^2 pour 2 020 contacts. Si l'on assimile la fibre musculaire lisse à un double cône de hauteur h = 200 microns, de rayons R = 5,5 microns à la base, la surface est alors : S = Ra $\times$ 2, soit 2 200 microns^2 environ, en considérant que a = h, l'angle au sommet étant ici très faible.

En pourcentage, la surface occupée par les jonctions est de l'ordre de 6 % dans le cas considéré.

Naturellement, il ne s'agit là que d'un ordre de grandeur, les comptages ayant été faits après fixation osmique sur des photographies à $\times$ 10 000 environ. Dans ces conditions, on peut parfois prendre pour de véritables « nexus » des zones où les membranes sont simplement rapprochées à 100 Å de distance, ce qui est une autre disposition également fréquente dans ce tissu. Pour éviter les confusions, nous avons compté uniquement les contacts où les membranes paraissaient soudées à $\times$ 10 000, et, dans ces conditions, il ne semble pas que l'erreur puisse être importante. Le chiffre d'ailleurs est assez voisin des 5 % avancés par Rhodin (1962) d'après d'autres considérations.

Nagaï et Prosser (1963 *b*) ont récemment émis l'hypothèse que les « nexus » correspondaient à des sortes de pseudopodes réalisant des contacts labiles, moins abondants dans un muscle contracté que dans un muscle maintenu en extension. De même, il ressort des observations de Dewey et Barr (1964) que les nexus sont susceptibles d'être dissociés dans certaines conditions, notamment si les muscles ne sont pas maintenus parfaitement immobiles lors de la fixation.

Un dernier point enfin mérite d'être souligné : toutes les observations rapportées ici, relatives aux connexions musculo-musculaires, ont été faites dans le muscle circulaire de l'intestin de souris. Les « nexus » nous ont paru sensiblement plus rares dans la couche longitudinale. Ce point particulier devra être réétudié.

III. — CONCEPTION D'ENSEMBLE DE L'INNERVATION DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE LISSE DE L'INTESTIN

Les traits caractéristiques de l'innervation intestinale peuvent se résumer de la façon suivante :

— Innervation fasciculée, c'est-à-dire par fibres nerveuses groupées en faisceaux, jamais par fibres isolées.

— Terminaisons intrafasciculaires sans coaptation individuelle des fibres nerveuses et des fibres musculaires, c'est-à-dire sans synapses. Les fibres nerveuses agissent par diffusion de substance jusqu'à

une distance indéterminée, peut-être variable avec les conditions locales.

— Connexions musculo-musculaires étroites, au niveau de « nexus » (Dewey et Barr) où les couches externes des *unit-membranes* sont coalescentes. Ces nexus sont nombreux et leur surface totale représente une proportion de l'ordre de 6 % de la surface totale de la cellule. Il y a là quelques points clairement établis, qui peuvent d'ores et déjà être utilement confrontés aux données des physiologistes.

Mais il reste encore des zones d'ombre. D'abord nous ne savons rien de sûr des terminaisons anatomiques des fibres dans les faisceaux; hormis l'observation d'anneaux intrafasciculaires, aucun fait n'a pu être observé sur cette question, dont la solution ne pourra être apportée que par l'examen de coupes strictement sériées sur de grandes longueurs. D'autre part, le problème des bases morphologiques de l'antagonisme sympathique-parasympathique n'a pas été abordé; nous nous réservons de le faire après l'examen de l'innervation d'autres muscles lisses, qui apportera des éléments précieux à la discussion.

III. — INNERVATION DE QUELQUES AUTRES MUSCLES LISSES

Le choix des muscles lisses dont nous avons voulu comparer l'innervation à celle de l'intestin a été guidé par les distinctions établies par Bozler (1948) sur des bases physiologiques. Parmi ceux qui ont été rangés par Bozler (1948) dans les muscles « unitaires », c'est-à-dire dans lesquels la contraction affecte simultanément des groupes de cellules qui travaillent physiologiquement comme un syncytium, nous avons retenu, à côté de l'intestin, l'uretère de Rat. Parmi les muscles « multiunitaires », c'est-à-dire dont chaque cellule (unité) est capable de répondre à la stimulation pour son propre compte, nous avons retenu le muscle ciliaire du Chat (innervation purement parasympathique), les muscles rétracteurs de la membrane nictitante du Chat (innervation purement sympathique), enfin le muscle du canal déférent du Rat sur lequel Richardson (1962) était parvenu à des conclusions si différentes des nôtres sur l'intestin que nous avons eu hâte de retrouver ses résultats, et le muscle du canal déférent de la Souris.

A. — TUNIQUE MUSCULAIRE DE L'URETÈRE DU RAT [1]

La tunique musculaire comporte des fibres diversement orientées en deux couches principales, longitudinale externe et circulaire interne, qui sont partiellement intriquées et échangent des faisceaux obliques, au lieu d'être indépendantes comme dans l'intestin.

Au sein des couches, on rencontre des faisceaux nerveux dont une bonne description topographique a été donnée par Schabadasch (1934), qui insiste sur la similitude de cette innervation avec celle de l'intestin. Cette similitude est pleinement confirmée à l'échelle du microscope électronique. Ainsi, les commentaires qui ont été faits à propos des faisceaux nerveux de l'intestin pourraient être repris pour l'essentiel, notamment en ce qui concerne l'absence de fibres isolées et l'absence de synapses entre fibres nerveuses et musculaires. On peut donc dire que l'uretère présente une *innervation fasciculée*. La surface des cellules musculaires montre ici, d'autre part, une activité de pinocytose encore plus intense que dans l'intestin.

Les différences avec l'intestin portent sur les points suivants :

— Absence de cellules interstitielles de Cajal. Il n'y a en général aucune cellule autre que la gaine de Schwann le long des travées nerveuses. Dans les rares cas où nous en avons rencontré, elles semblaient du type endothélial. Ce point est important : il rend peu probable que les cellules interstitielles puissent jouer un rôle dans la transmission dans l'intestin, alors qu'elles ne sont pas représentées dans un muscle ayant un type de fonctionnement très voisin.

— L'étude du contenu vésiculaire des fibres permet de constater une différence importante avec l'intestin; c'est l'existence de deux types de vésicules dans les fibres : d'une part, des vésicules synaptiques; d'autre part, des vésicules de même taille, mais contenant un grain dense, qui sont totalement absentes ou très rares dans l'intestin (fig. 83). Celles-ci correspondent à celles qui ont été décrites ailleurs comme contenant de la noradrénaline en petit nombre. La question de la signification de ces vésicules sera traitée à propos de la membrane nictitante (v. *infra*). On rencontre en outre des vésicules de plus grande taille, de type neurosécrétoire.

En l'absence de coupes sériées, il est difficile d'affirmer avec certitude que les deux catégories de vésicules définissent deux types de fibres nerveuses, mais cela semble probable.

(1) L'étude de l'innervation de l'uretère a été faite en collaboration avec le Dr Ivanov, de l'Institut d'Anatomie de Sofia, au cours d'un stage qu'il a effectué dans le laboratoire du Pr Couteaux.

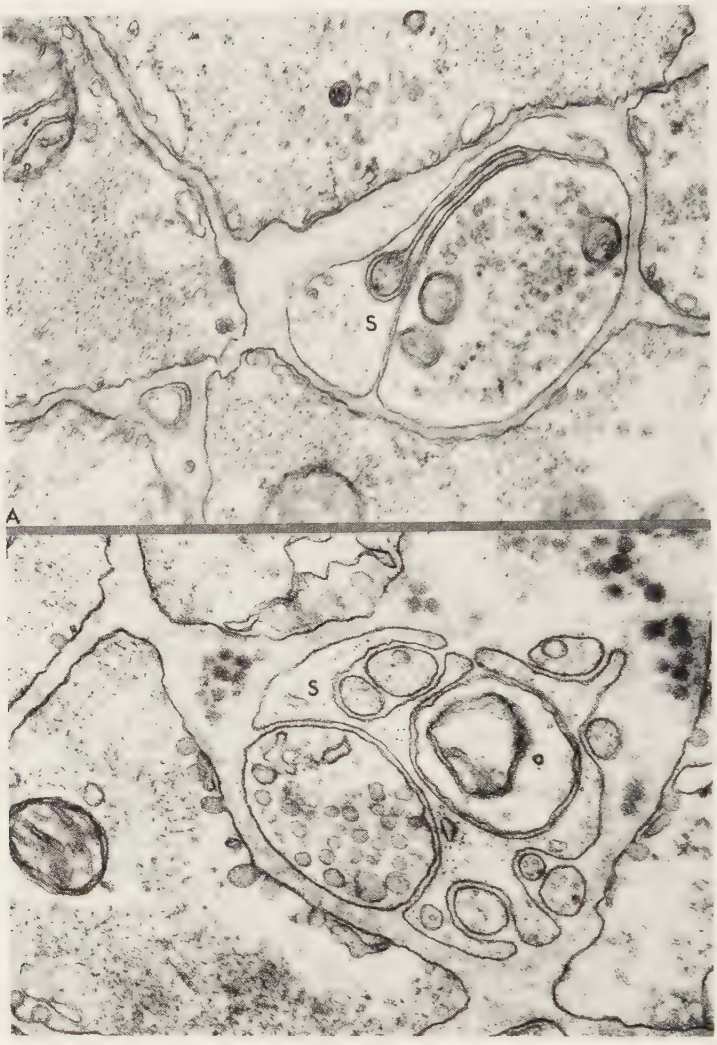


Fig. 83. — Uretère de Rat. Le contenu des fibres innervant l'uretère présente deux modalités.

A. Fibre nerveuse contenant des vésicules de type habituel et des vésicules à grains denses (sans doute noradrénaline), *s*, cytoplasme schwannien. (Cliché Ivanov.) (× 29 000.)

B. Fibres nerveuses contenant uniquement des vésicules synaptiques de type habituel. *s*, cytoplasme schwannien (× 47 000).

En ce qui concerne les rapports entre cellules musculaires lisses, nous avons rencontré sur les fixations au tétroxyde d'osmium des contacts où l'intervalle est de l'ordre de 60 Å et de nombreux autres où il est de 100 Å environ. Par contre, ce n'est que de façon exceptionnelle que nous avons pu trouver des « nexus » après fixation par le permanganate de potassium (Pl. XLVIII). Est-ce par suite d'une rupture

artificielle de certains de ces contacts dans les conditions de préparation de nos pièces ? Il semble, si l'on en croit Dewey et Barr (1964), que les « nexus » soient très labiles. Cette question devra être réétudiée.

De toute façon, il existe dans ce muscle un autre type de connexion qui correspond à peu près à celui que Richardson (1962) sur le Rat, et Merrillees, Burnstock et Holman (1963) sur le Cobaye, ont observé dans le canal déférent. Il s'agit de diverticules pouvant atteindre plus d'un micron de long sur 1/3 ou 1/2 micron de large, qui pénètrent profondément dans la cellule voisine, réalisant un dispositif d'accrochage, dont la signification mécanique paraît certaine (fig. 90). A ce niveau, l'espace entre membranes tombe souvent à une centaine d'angstrœms. De tels contacts existent également en maints endroits en dehors des diverticules. Il semble que certains physiologistes (Prosser, 1962) admettraient aisément qu'une transmission de l'excitation puisse s'effectuer à de tels niveaux.

B. — MUSCLE CILIAIRE DU CHAT

Il est bien connu, depuis Agababow (1893), que ce muscle est très peu développé chez les Rongeurs (notamment la race albinos, notre matériel habituel) ; c'est pourquoi nous nous sommes adressé au Chat, chez lequel le muscle est presque aussi développé que chez les Primates. En ce qui concerne la nature de l'innervation, les observations de Clark (1937) et les travaux expérimentaux de Stotler (1937) et Kuntz, Richins et Casey (1946) ont montré que le muscle ciliaire reçoit, à partir du ganglion ciliaire et par l'intermédiaire des nerfs ciliaires, une innervation efférente purement parasympathique.

Le résumé de nos observations faites au microscope ordinaire sera bref, car elles ne diffèrent pas de celles dont on dispose grâce à Boeke (1933) (les considérations réticularistes mises à part), Clark (1937), Jabonero (1954 *b*), et Geniz Galvez et Clemente (1957), récemment encore confirmées par Tichowa (1961).

Les fibres nerveuses se ramifient individuellement de façon dichotomique au sein du muscle lisse, à partir des très importants plexus adossés à la sclérotique.

Le trait le plus caractéristique est sans contexte l'abondance des anneaux d'environ 1 micron de diamètre mis en évidence par les imprégnations argentiques. Certains sont situés sur le trajet des fibres, d'autres à l'extrémité, beaucoup enfin paraissent isolés, comme en bien d'autres matériels où l'argyrophilie des parties terminales des fibres est plus faible que celle des anneaux (fig. 84). Il semble hors de doute

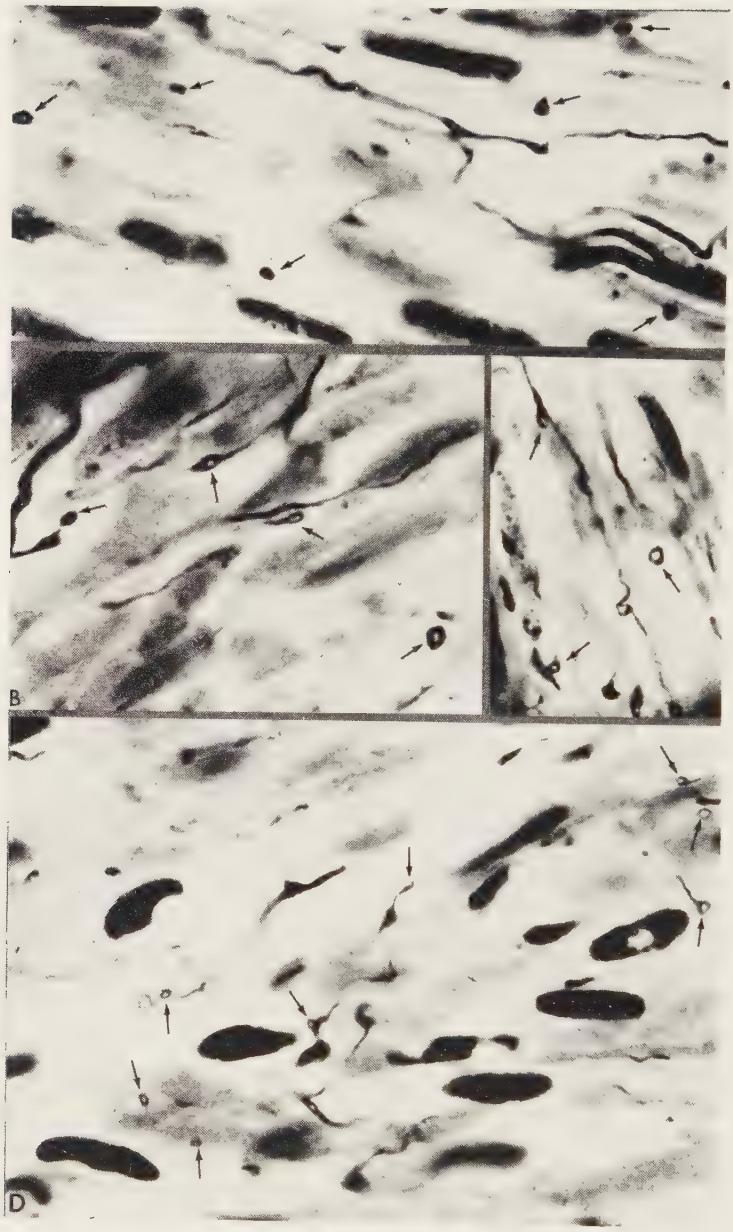


Fig. 84 A à D. — Groupes d'anneaux terminaux (flèches) dans le muscle ciliaire du Chat. Bielschowsky-Gros (× 1 250).

qu'un nombre important de ces anneaux terminaux ou subterminaux correspond à une terminaison présynaptique.

A l'échelle du microscope électronique, on observe de nombreuses sections de fibres nerveuses situées entre les fibres musculaires dont

beaucoup sont dépourvues de satellite schwannien. Leur structure interne présente deux modalités : les unes contiennent des neurotubules régulièrement disposés, d'un diamètre constant de 250 Å, les autres des vésicules synaptiques.

On y rencontre très rarement des vésicules de type neurosécrétoire.

La plupart de ces fibres restent à une certaine distance des cellules musculaires lisses (environ 800 à 1 000 Å). Cependant, on rencontre assez fréquemment des zones de contact intime entre elles et certaines fibres musculaires lisses, au niveau desquelles l'intervalle séparant les deux membranes plasmiques s'abaisse à 80-120 Å, les fibres nerveuses déprimant plus ou moins fortement la fibre musculaire (Pl. XLII). Comme des vésicules de type synaptique sont très généralement présentes à ce niveau, il semble raisonnable d'admettre qu'il s'agit de synapses comparables dans une certaine mesure aux synapses interneuronales, mais avec un intervalle synaptique nettement plus faible et sans différenciations juxta-membranaires. Naturellement, l'absence de différenciations postsynaptiques fait que l'on peut s'interroger sur la signification réelle de ces contacts. Nous pensons que la constance de l'intervalle synaptique, de l'ordre de 100 Å, et surtout le fait qu'à ce niveau la fibre présynaptique déprime la cellule musculaire, traduisent justement une coaptation localisée, ce qui justifie qu'on reconnaisse ces contacts pour des synapses.

De tels aspects ne sont pas rares. Une statistique portant sur l'examen de 1 122 sections de fibres musculaires a permis de recenser 46 contacts de ce type, soit 41 pour mille. Si l'on admet que chaque contact a une dimension de l'ordre de 1 micron, chiffre obtenu à la fois par la mesure des anneaux sur les imprégnations argentiques et des terminaisons présynaptiques sur les micrographies électroniques, la longueur des fibres musculaires ayant été évaluée à 100 microns par la vieille méthode de Ranvier (1889), de dissociation des fibres après 24 heures de fixation dans l'acide nitrique au 1/5, l'existence d'un contact par fibre devrait donner à peu près 10 anneaux pour mille fibres. Or nous en avons trouvé 4 fois plus; on est donc en droit de conclure qu'il y a environ 4 synapses par fibre musculaire, qui d'ailleurs correspondent peut-être, d'après ce qu'on voit de la succession des anneaux préterminaux et terminaux, à une même fibre nerveuse.

Les espaces libres entre cellules musculaires lisses voisines sont généralement de l'ordre de 800 à 1 200 Å; mais il existe des zones limitées où l'intervalle s'abaisse à 100-140 Å. Nulle part nous n'avons observé d'espace assez étroit pour suggérer l'existence de « nexus » dans ce muscle. Nos conclusions sont en accord avec celles des notes préliminaires de Lorenzo (1959) et de Ishikawa (1962) sur l'innervation du muscle ciliaire humain.

C. — MUSCLE RÉTRACTEUR DE LA MEMBRANE NICTITANTE DU CHAT

Le muscle de la membrane nictitante est classiquement donné depuis les travaux de Kleijn et Socin (1915), Rosenblueth et Bard (1932), récemment précisés anatomiquement par Thompson (1961) et physiologiquement par Thompson (1958), Gardiner, Hellmann et Thompson (1962), Thompson (1961), comme innervé uniquement par des fibres postganglionnaires du ganglion cervical supérieur, donc orthosympathiques.

La mise en évidence de fibres nerveuses dans ce matériel par les méthodes électives est spécialement délicate. La première description de l'innervation normale que nous avons relevée est due à Lawrentjew et Borowskaja (1936); l'illustration ne comporte cependant que des fibres en dégénérescence, dont l'argyrophilie est, comme on le sait, beaucoup augmentée. Ces observations diffèrent peu de celles apportées par Geniz Galvez et Clemente (1957). Des images de tissu normal ont été données par Bullon et Stiefel (1955). Plus récemment, avec la méthode à l'osmium-iodure de zinc, Jabonero (1962 *c*) a montré des fibres dans d'autres parties de la membrane nictitante, mais rien de clair à l'intérieur du muscle lui-même.

Nous avons pu nous-même expérimenter la difficulté de ce matériel, et obtenir quelques images analogues à celles de Bullon et Stiefel (1955), montrant quelques fibres isolées au sein du muscle lisse, sans terminaison identifiable.

A l'échelle ultrastructurale, on voit qu'il s'agit d'un muscle lisse fasciculé, formé d'unités comprenant de quelques-unes à quelques dizaines de fibres musculaires, séparées par un feutrage conjonctif (Pl. XLIII). Ces faisceaux musculaires sont généralement innervés par un nombre restreint de fibres nerveuses dont la plupart sont groupées en faisceaux ne comportant que 2 à 4 fibres souvent situés à la surface des îlots de fibres musculaires. Cependant, on rencontre au sein des faisceaux musculaires un certain nombre de fibres nerveuses isolées, avec ou sans satellite schwannien. Certaines de ces fibres se trouvent en contact étroit avec une fibre musculaire, l'espace séparant les membranes plasmiques pouvant être réduit à 80-120 Å. Au niveau de ces contacts, la fibre nerveuse déprime plus ou moins profondément la surface de la cellule musculaire (Pl. XLIV).

Dans toute leur partie terminale, même avant qu'elles aient perdu leur gaine de Schwann, les fibres nerveuses contiennent des vésicules de trois types :

a) Vésicules de type synaptique habituel.

b) Vésicules de même dimension que les précédentes, mais contenant en leur centre une inclusion dense, circulaire ou polygonale, comprise entre la limite de définition du microscope et 300 Å environ pour les plus grosses. Ce type correspond à celui que nous avons signalé dans certaines fibres de l'uretère (fig. 83) et considéré comme le support de la noradrénaline. La différence avec l'uretère est qu'elles sont ici présentes dans toutes les fibres nerveuses.

c) Enfin, en quantité beaucoup plus limitée, des vésicules de taille à peu près double, contenant une inclusion d'un diamètre de 500-800 Å, moins dense que les précédentes (type I de Grillo et Palay ou type neurosécrétoire).

Plus encore que dans le cas du muscle ciliaire, on peut se demander si les zones de coaptation étroite doivent être considérées comme des synapses. Du point de vue morphologique, les raisons qui militent en faveur de ce point de vue dans le muscle ciliaire, sont applicables ici. Mais la fréquence de tels contacts est très différente dans les deux matériels; ils peuvent être ici qualifiés d'assez exceptionnels, ce qui explique qu'ils n'ont pas été vus par Evans et Evans (1964).

Une statistique portant sur 1 208 sections de fibres musculaires n'a permis de rencontrer que 3 contacts de ce type, soit environ 2,5 pour mille. La longueur des cellules musculaires, évaluée ici par la même méthode que dans le muscle ciliaire, étant de 350 à 400 Å environ, le chiffre trouvé pourrait rendre compte d'un contact d'environ 1 micron par fibre musculaire. Mais pour que ceci puisse être considéré comme définitivement établi, il faudrait procéder à l'étude systématique d'un groupe de fibres sur coupes sériées ou semi-sériées, ce qui n'a pu encore être fait.

En fait nous ne savons rien de la longueur des contacts synaptiques, car on n'a jamais observé de boutons ou anneaux terminaux imprégnés à l'argent sur ce matériel. De toute façon, un contact d'un micron semble bien limité pour stimuler une fibre d'une telle longueur, alors qu'on en compte quatre pour une fibre du muscle ciliaire.

La question se pose alors de savoir si la transmission de l'excitation peut se faire ailleurs qu'au niveau des zones de coaptation étroite où l'intervalle « synaptique » est de 100 Å. En bien des points où elles déprime la surface de la fibre musculaire, les fibres chargées de vésicules sont à des distances suffisamment faibles pour autoriser une action à distance (200-300 Å) comme on est amené à le supposer dans l'intestin (Pl. XLIV, fig. 2 et XLV, fig. 1, 4).

Le nombre des zones pouvant être considérées comme physiologiquement actives serait alors considérablement accru, sans qu'on soit capable de définir mieux que pour l'intestin la distance critique à partir de laquelle la fibre nerveuse est sans action.

Dans cette hypothèse, les contacts les plus étroits pourraient repré-

senter par exemple la véritable terminaison anatomique des fibres, qui n'aurait pas alors une signification fonctionnelle particulière; elle serait tout simplement attachée à la surface d'une fibre musculaire. Ce n'est là évidemment qu'une hypothèse que seules des coupes sériées pourront justifier ou infirmer.

En ce qui concerne les vésicules contenues dans les fibres nerveuses, l'existence des types décrits plus haut correspond à ce que Richardson (1962) a décrit dans le muscle du canal déférent.

Après les observations de Hertting et Axelrod (1961), Wolfe, Axelrod et *al.* (1962) ont montré que les vésicules à grain central dense étaient capables dans l'épiphyse de fixer de la noradrénaline tritiée. Pour notre part, nous avons étudié le comportement des divers types de vésicules mentionnés plus haut sous l'action de la réserpine, dont l'action déchargeante sur les catécholamines est bien connue depuis les travaux de Bein (1953), Musholl et Vogt (1958), etc.

Nous avons ainsi pu observer que, dans une membrane nictitante fixée et prélevée 24 heures après une injection intraveineuse de réserpine à la dose de 7 mg/kg, suivie au bout de 6 heures d'une injection « d'entretien » hypodermique de 5 mg/kg, on n'observe plus que quelques rares grains denses dans les vésicules. La presque totalité des vésicules qu'on observe apparaissent vides, c'est-à-dire semblables à des vésicules de type synaptique usuel. Le nombre total des vésicules présentes dans les fibres nerveuses est considérablement diminué. Les vésicules de type 3 (neurosécrétoire) ne semblent pas affectées par l'expérience (Pl. XLV, fig. 2, 4). Un point délicat est de savoir la signification exacte des vésicules qui demeurent et de façon plus générale celle des vésicules vides dans les fibres normales : a priori, il peut s'agir soit de vésicules synaptiques analogues à celles des synapses myoneurales ou interneuronales, soit de stades transitoires vides de vésicules à grain dense. En faveur de cette seconde hypothèse plaide le fait que, à certains stades (ou à certains niveaux), on rencontre dans les fibres nerveuses presque exclusivement des vésicules à grain dense (Pl. XLV, fig. 1). Dans la mesure où il pourrait s'agir de différences locales dans la répartition des vésicules, ce fait ne peut être cependant considéré comme fournissant à lui seul une preuve décisive. Nonobstant les problèmes malgré tout secondaires que nous venons d'évoquer, la conclusion principale reste évidemment que le comportement des vésicules à grain dense sous l'action de la réserpine est tout à fait en faveur de la nature catécholaminique de leur contenu.

Quant aux connexions entre cellules musculaires lisses, elles sont de même type que dans le muscle précédent, c'est-à-dire que l'espace moyen entre fibres musculaires, qui est approximativement de 600-1 000 Å, tombe en certaines zones limitées à 100-150 Å avec parfois de curieuses coaptations (fig. 88 *b*). Comme Evans et Evans (1964), nous n'avons pas observé de « nexus » musculo-musculaire dans ce matériel.

D. — CANAL DÉFÉRENT DU RAT ET DE LA SOURIS

L'innervation du canal déférent a fait l'objet d'un nombre très limité de travaux, depuis celui de Sclavunos (1894) avec la méthode de Golgi jusqu'à celui de Richardson (1962) sur le canal déférent du

Fig. 85. — Ramifications terminales très fines dans le muscle du canal déférent du Rat. Bielschowsky-Gros (× 1 240).
On remarque de petits renflements (flèches), rarement en anneaux *(a)* sur le trajet des fibres.

Rat, et de Merrillees, Burnstock et Holman (1963) sur celui du Cobaye.

L'imprégnation de coupes à congélation de la musculeuse par la méthode de Bielschowsky-Gros (la disposition du muscle en petits faisceaux intriqués, d'orientation variable, n'est pas favorable aux

clivages) montre que des fibres nerveuses se ramifient individuellement au sein du muscle et s'insinuent entre les fibres musculaires selon des trajets contournés. Toute la partie la plus mince de ces fibres présente de place en place des dilatations de forme triangulaire ou allongée, que l'on peut considérer comme des renflements subterminaux et terminaux, mais qui n'ont pas souvent la forme classique en anneaux ou boutons terminaux (fig. 85).

A l'échelle ultrastructurale, on voit que les fibres nerveuses ayant perdu leur gaine de Schwann cheminent isolées à l'intérieur du muscle, sur une longueur certainement importante vu la fréquence des aspects (fig. 86). On peut observer les derniers vestiges de la gaine de Schwann là où les fibres nerveuses n'ont pas encore contracté avec les fibres musculaires de rapports très étroits (Pl. XLVI, fig. 1), et même quelques (rares) fois après chez la Souris.

Les rapports très étroits entre fibres nerveuses et musculaires se réalisent au niveau de gouttières situées à la surface des cellules musculaires lisses et dans lesquelles sont logées des fibres nerveuses d'un diamètre de l'ordre de 0,5 micron; parfois, une fibre nerveuse ou même un petit faisceau nerveux pénètrent plus ou moins complètement à l'intérieur de la cellule musculaire lisse, chaque structure restant néanmoins parfaitement définie par sa membrane plasmique.

Dans toute leur partie terminale, les fibres nerveuses contiennent des vésicules de trois types, et l'on pourrait reprendre ici ce qui a été dit pour la membrane nictitante du Chat. Comme dans ce dernier matériel, l'existence de grains denses de toutes tailles entre la limite de résolution (20-25 Å dans les conditions courantes) et 300 Å suggère que ces inclusions sont susceptibles d'évoluer selon un processus cyclique, voire d'apparaître et disparaître complètement, comme cela a lieu sous l'action de la réserpine. En faveur de ce point de vue, signalons que chez les Souris que nous avons utilisées nous avons trouvé des vésicules vides en bien plus grand nombre que chez le Rat. Elles dominaient même par endroits (fig. 90 A). Comme il semble très improbable que la commande de la contraction du canal déférent soit très différente dans les deux cas, on est amené à penser qu'il s'agit de vésicules saisies à un stade vide d'une activité cyclique.

Au niveau des contacts les plus étroits que nous ayons observés, les membranes plasmiques du nerf et du muscle sont séparées en certains endroits par un espace clair de 100-150 Å sur des coupes à peu près perpendiculaires aux membranes. Il semble logique d'admettre, avec Richardson (1962), que les zones où le contact est le plus étroit représentent les synapses, le contenu vésiculaire des fibres étant le même là et où les rapports sont moins étroits.

Le problème de l'existence de synapses morphologiquement identifiables se pose ici dans les mêmes termes que précédemment, à savoir qu'il n'y a pas, en dehors du fait que la fibre nerveuse déprime la fibre musculaire, de signe d'une différenciation postsynaptique.

On rencontre bien parfois des aspects de vésicules amassées en

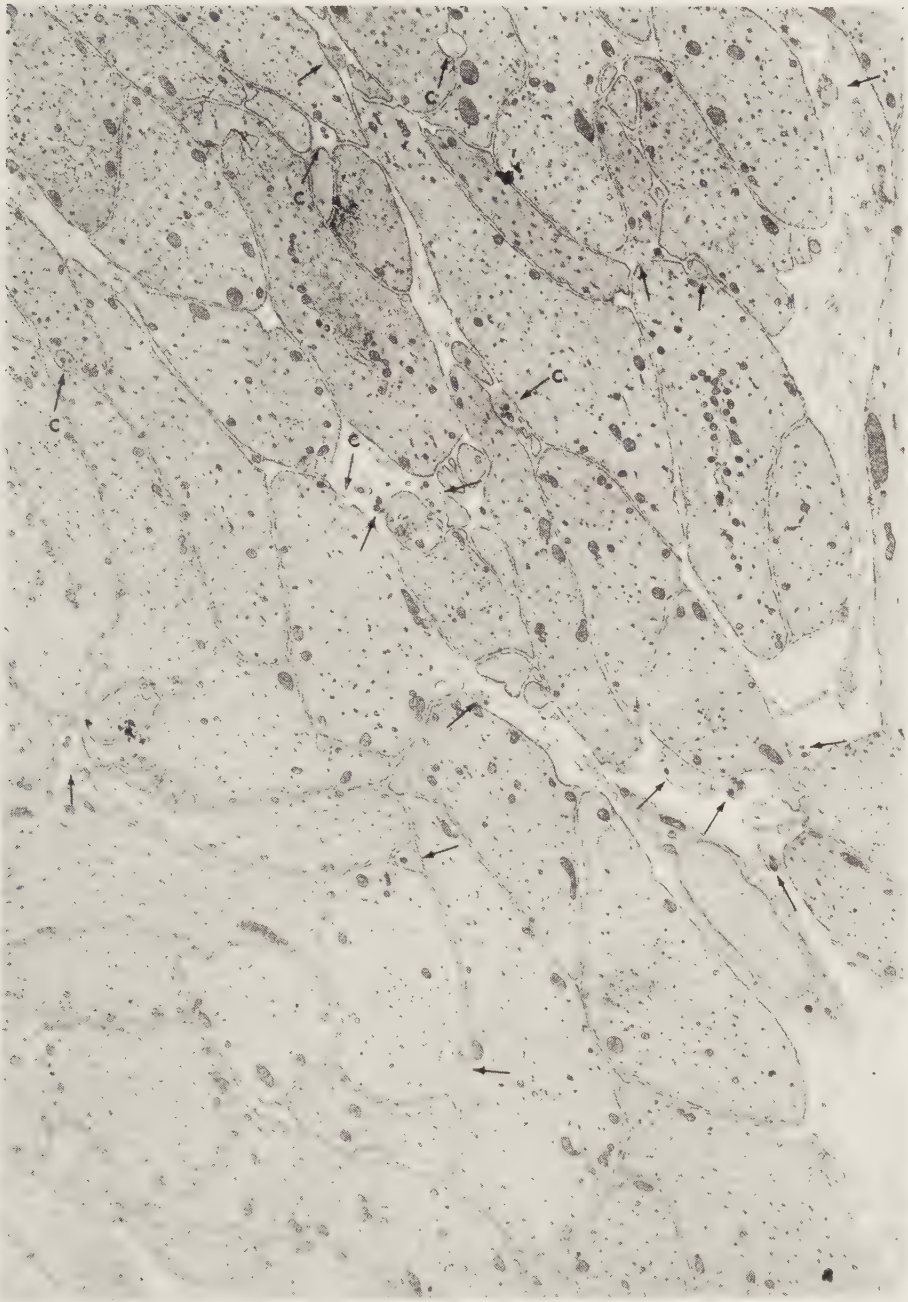


Fig. 86. — Canal déférent de Rat (× 3 480).

Vue d'ensemble d'un secteur de la musculeuse. Les flèches marquent les fibres nerveuses identifiables au sein du muscle; *c*, celles qui ont un contact étroit avec une (parfois deux) fibre musculaire lisse.

certains endroits contre la membrane, qui pourraient suggérer que ces endroits sont les sites réels de la transmission (Pl. XLVII, fig. 2), mais ils sont en nombre trop restreint pour qu'on puisse leur attribuer un rôle équivalent à celui des « zones actives » des synapses interneuronales (v. Chapitre II, Synapses ganglionnaires). De toute façon, ils ne sont associés à aucune différenciation postsynaptique. On ne peut en effet considérer comme telles les vésicules aplaties de réticulum endo-

FIG. 87.
Canal déférent du Rat.

Calque d'une micrographie électronique (× 7 400) montrant l'existence de trois sections de fibres nerveuses à l'intérieur de la même fibre musculaire lisse. Si on peut penser que *t1* et *t2* (ainsi que la section *n* qui est entre les deux, mais ne présente pas un contact aussi étroit) sont des coupes tangentielles de la même fibre, cela paraît totalement exclu pour la fibre *t3*. La fibre musculaire reçoit donc au moins une double innervation.

plasmique situées sous la membrane postsynaptique, car elles peuvent se rencontrer partout ailleurs sur le pourtour de la cellule musculaire, comme RICHARDSON (1962) l'a déjà remarqué.

Si maintenant l'on envisage la fréquence des connexions entre fibres nerveuses et musculaires susceptibles d'être considérées comme synaptiques (100-150 Å), il faut distinguer nettement le cas du Rat et de la Souris. Qu'on en juge: les fibres musculaires étant approximativement de même longueur (150-200 Å) et d'ailleurs dans les deux cas souvent de forme irrégulière, bifurquée ou trifurquée, nous avons trouvé 47 contacts pour 989 fibres observées dans le canal déférent du Rat, contre 7 seulement pour 987 fibres observées dans celui de la Souris. La disproportion des chiffres est frappante. Le chiffre obtenu pour le Rat suffit à rendre compte d'un contact de 10 microns par fibre

Matériel examiné	Nombre total de fibres musculaires	Nombre total de fibres nerveuses (1)	Nombre de fibres en dehors des faisceaux musculaires (2)	Nombre total de fibres intramusculaires : (3)	Nombre de fibres intra-musculaires en faisceaux (4)	Nombre de fibres intra-musculaires nues (5)	Fibres en contact synaptique (6)
Canal déférent du Rat.....	989	417	104	313	89	177	47
Canal déférent de la Souris.....	987	571	289	286	173	106	7
Membrane nictitante du Chat...	1 208	537	274	263	153	107	3
soit, rapporté à.....	1 000						
Canal déférent du Rat.....	1 000	421	105	317	90	227 179	48
Canal déférent de la Souris.....	1 000	579	293	288	174	114 107	7
Membrane nictitante du Chat...	1 000	445	227	217	125	91,5 89	2,5

musculaire, certainement très suffisant pour expliquer la transmission. Ce contact pourrait d'ailleurs se faire en plusieurs endroits avec des fibres nerveuses différentes, comme nous avons pu en voir un exemple (fig. 87).

Chez la Souris, le chiffre obtenu ne pourrait rendre compte que d'un contact de 1,5 micron environ par fibre musculaire. Ceci paraît peu, eu égard à ce que nous venons de voir chez le Rat et aux 14 microns admis par Merrillees, Burnstock et Holman (1963) chez le Cobaye. Mais si l'on admet que les contacts doivent être plus longs ou plus nombreux, alors il en résulte que toutes les fibres ne sont pas individuellement innervées.

Essayons de pousser plus loin l'analyse en nous intéressant maintenant non plus seulement au nombre de contacts étroits, mais au nombre de fibres nerveuses nues que l'on trouve au sein des faisceaux de cellules musculaires, ainsi qu'au nombre de fibres groupées en faisceaux. Nous ferons figurer aussi les chiffres concernant la membrane nictitante du Chat à titre de comparaison (voir tableau).

Le nombre total des fibres et le nombre des fibres situées en dehors des faisceaux figurent pour mémoire. Ils sont inutilisables, car nous ne savons pas combien parmi elles sont destinées à innerver autre chose que des cellules musculaires.

Les chiffres les plus intéressants pour nous sont donc ceux des colonnes (3), (4), (5), (6) rapportés à 1 000 sections de fibres musculaires. Ils montrent :

1° Que la densité de l'innervation, c'est-à-dire le nombre de fibres nerveuses par rapport à un nombre donné (ici 1 000) de fibres musculaires est peu différent chez le Rat et chez la Souris [col. (3)]. Ce nombre est sensiblement supérieur à celui du muscle de la membrane nictitante, ce qui peut, semble-t-il, s'expliquer si l'on fait entrer en ligne de compte les longueurs différentes des fibres musculaires qui sont *grosso modo* deux fois plus longues dans la membrane nictitante du Chat. On ne peut d'ailleurs donner une valeur chiffrée de l'incidence de la longueur des fibres musculaires sur la densité de l'innervation, car il faudrait tenir compte de la longueur des contacts, du trajet nécessaire à chaque fibre pour rejoindre son effecteur, toutes données que nous ignorons. Il n'est même pas certain que l'innervation soit également répartie dans toutes les parties des muscles, et c'est là une redoutable source d'erreurs éventuelles, qui est d'autant moins à craindre que l'on considère des ensembles plus nombreux, mais qui nous incite à regarder nos chiffres avec prudence.

2° Si l'on considère seulement le nombre de fibres nues au sein du muscle [somme des col. (5 et 6)], le clivage passe alors entre le canal déférent du Rat et les deux autres matériels. Cela traduit une différence notable dans la longueur de la partie nue des fibres. Le nombre de fibres nerveuses *nues* rencontrées varie entre le 1/10 et le 1/5 de celui des fibres musculaires, le nombre *total* des fibres nerveuses entre le 1/5 et le 1/3. Nonobstant les causes d'erreur signalées au para-

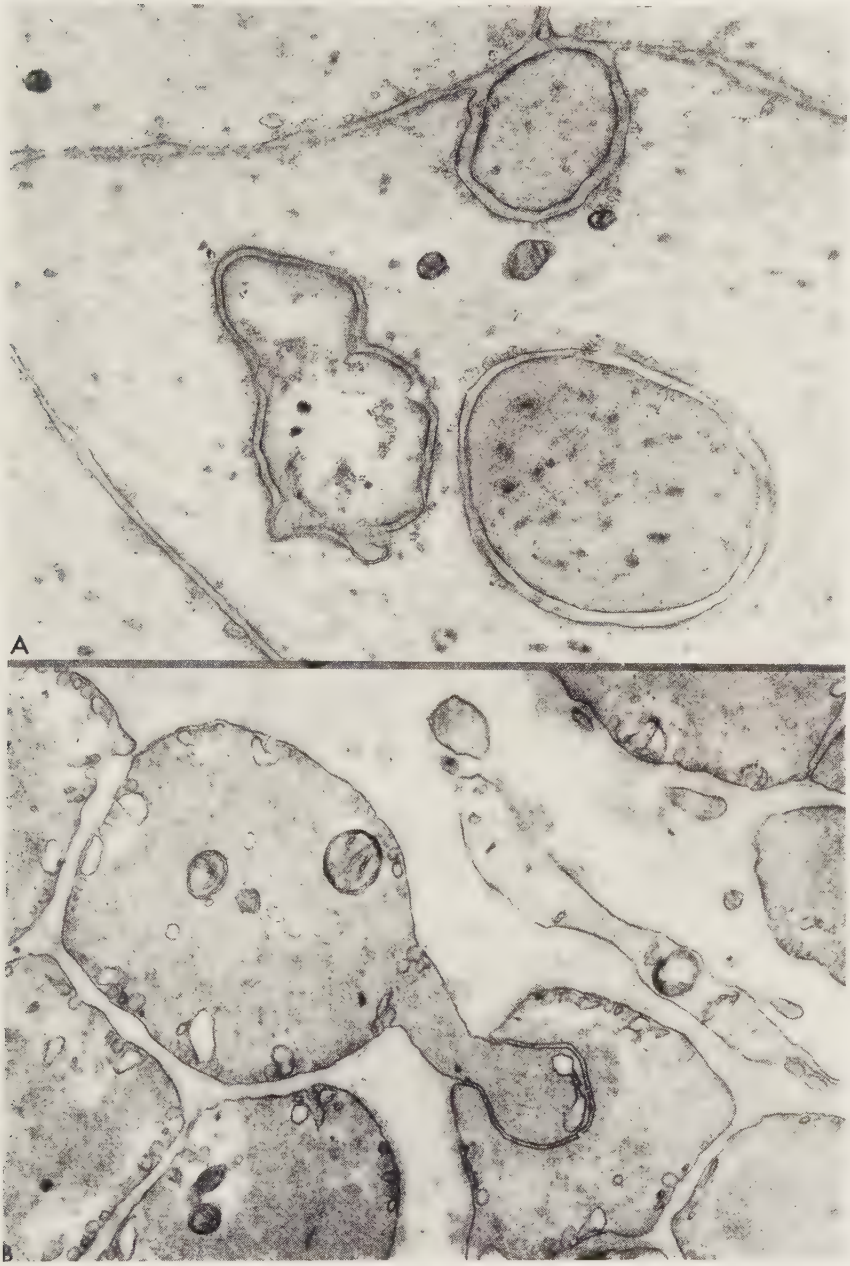


Fig. 88. — Rapports mutuels de certaines cellules musculaires lisses.
A. Muscle du canal déférent de la Souris (× 19 500).
B. Muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat (× 38 000).

graphe 1, il semble certain, comme Merrillees, Burnstock et Holman (1963) l'ont admis, que chaque fibre nerveuse contrôle plusieurs fibres musculaires lisses, soit directement, soit que l'excitation passe d'une fibre musculaire à une autre.

Ainsi, les différences entre les innervations des trois muscles considérés portent essentiellement sur la longueur de la partie nue des fibres nerveuses et l'importance des contacts entre fibres nerveuses et musculaires, pas sur la densité d'innervation, si l'on tient compte de la longueur des fibres musculaires.

Sur la question des rapports musculo-musculaires, nous retrouvons dans le canal déférent du Rat et de la Souris les compénétrations de cellules voisines (fig. 88) qui, un peu paradoxalement, ne sont pas toujours les régions au niveau desquelles l'espace entre les membranes des cellules musculaires est le plus réduit. Il n'a pas été observé de « nexus », mais simplement de nombreux contacts où l'intervalle est d'une centaine d'angstrœms, comme dans la membrane nictitante.

IV. — DISCUSSION GÉNÉRALE

A. — NATURE DES INNERVATIONS DÉCRITES

La première question qui vient à l'esprit est celle de la nature des innervations décrites. *A priori* elle peut être sensorielle aussi bien que motrice.

On ne peut se dissimuler qu'il n'existe pas actuellement de critères morphologiques sûrs pour distinguer les terminaisons sensorielles des motrices. Cependant, le plus souvent, les terminaisons sensorielles proprement dites ne comportent pas de vésicules synaptiques : celles-ci sont localisées uniquement dans la cellule sensorielle, qui est en situation présynaptique du point de vue de la « transmission » de l'excitation à la fibre sensorielle. C'est ce qui se passe dans la rétine (Sjöstrand, 1954; de Robertis, 1955) ainsi que dans plusieurs organes sensoriels périphériques, comme l'ont vu par exemple Cauna (1962) dans le corpuscule de Meissner, Barets et Szabo (1962) dans l'ampoule de Lorenzini des Poissons.

Néanmoins, il y a des exceptions : la présence de vésicules dans certaines terminaisons sensorielles sur les cellules de l'organe de Corti a été signalée par Smith et Sjöstrand (1961); on ne peut donc considérer la présence de vésicules comme un caractère vraiment sûr.

Pour ce qui est de la localisation des appareils sensoriels du tube digestif des Vertébrés, ils ont été bien étudiés, en particulier par Kolossow (1956, 1957, 1958 *b*, 1959, 1960, 1962), Ivanova (1955, 1957 *a*, *b*,

1961), Milochin (1963), qui ont montré qu'il s'agit d'appareils souvent de forme complexe, mais généralement bien localisés, qui se terminent par des arborisations libres dont les fibres sont indépendantes les unes des autres et ne participent pas à des faisceaux, ce qui suffit dans l'intestin à les distinguer de l'innervation motrice. Il résulte de ces observations que les chances de rencontrer un appareil sensoriel dans une coupe ultramince sont faibles.

Si l'on ne peut donc exclure absolument que certaines fibres décrites ici comme fibres motrices ne soient de nature sensorielle, faute de critères absolus, ceci ne saurait en rien affecter les conclusions tirées de l'examen d'un grand nombre d'aspects, dans lesquelles la part du sensoriel ne saurait être qu'infime.

B. — TYPES D'INNERVATION DES MUSCLES LISSES

Des descriptions données ci-dessus, il ressort clairement que, si des nuances différencient dans le détail l'innervation de chaque muscle, la distinction de deux types d'innervation fondamentalement différents ressort à la fois des images fournies par les méthodes électives et par la microscopie électronique. Déjà Jabonero (1954 *b*, 1962 *b*), Jabonero, Fabra et *al.* (1961) avaient souligné la différence entre le mode de distribution et de terminaison des fibres nerveuses dans le muscle ciliaire et le muscle intestinal par exemple, sur les imprégnations argentiques.

Les observations rapportées ici sont tout à fait en faveur de cette distinction qui a été étendue à d'autres muscles lisses, tout en nuançant les catégories. Les bases de cette distinction sont : d'une part, le mode de ramification et la situation des fibres terminales au sein de l'effecteur; d'autre part, les connexions neuromusculaires de cellule à cellule.

I. — MODE DE DISTRIBUTION DES FIBRES NERVEUSES

Pour ce qui est de ce point, nous distinguons :

a) *Innervation fasciculée.* — C'est celle de l'intestin et de l'uretère. Les fibres nerveuses restent toujours groupées en faisceaux comportant un satellite schwannien avec lequel les rapports sont d'ailleurs lâches.

b) *Innervation par axones isolés.* — Dans ce type, les fibres se trouvent isolées et nues dans leur partie terminale, c'est-à-dire dépourvues de satellite schwannien au sein du muscle lisse. C'est le cas dans les muscles du canal déférent du Rat et de la Souris, le muscle ciliaire et le muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat.

Cette distinction si elle n'a pas été toujours formulée explicitement dans les travaux effectués avec le microscope électronique ressort implicitement des articles de Richardson (1958, 1962, 1964) sur l'intestin, le canal déférent et l'iris, ainsi que de la comparaison des mémoires de divers auteurs consacrés aux divers matériels (v. Historique).

Envisageons maintenant les connexions neuromusculaires à l'échelle de chaque fibre musculaire lisse.

II. — CONNEXIONS NEUROMUSCULAIRES

Dans l'intestin et l'uretère, nous rappellerons seulement que, faute d'intervalle synaptique bien défini et constant, et de différenciations postsynaptiques, nous ne croyons pas qu'il y ait place pour la notion de synapse. Les neurites se terminent donc sans sortir des faisceaux nerveux, d'une manière qui reste à établir. Dans leur partie périphérique, probablement très longue, ils contiennent des collections de vésicules synaptiques et ceci toujours à des niveaux où leur diamètre n'est pas faible, correspondant sans doute aux varicosités observables en microscopie ordinaire (entre 0,5 et 1 micron). La présence de ces vésicules dans des fibres situées en surface des faisceaux suggère que des libérations de médiateur peuvent se faire à ce niveau. On ne peut exclure que des perfectionnements de la technique permettent un jour de discerner des signes de coaptation individuelle entre nerf et muscle là où la distance qui les sépare n'est pas trop grande, mais la seule présence de vésicules synaptiques et d'un intervalle de l'ordre de 200 Å ne peut permettre de définir des synapses; de tels contacts existent en grand nombre entre fibres nerveuses dans les neuropiles sans que l'on songe à les qualifier de synaptiques.

Dans les autres muscles étudiés, il existe des connexions très étroites au niveau desquelles l'intervalle entre les membranes plasmiques de certaines fibres nerveuses et de cellules musculaires lisses est réduit à 80-120 Å. A ce niveau, la fibre nerveuse occupe généralement une dépression en gouttière de la surface de la fibre musculaire. En raison de la constance de l'intervalle synaptique et de la coaptation en gouttière, nous considérons ces contacts comme des synapses, malgré l'absence de différenciation postsynaptique. Néanmoins, vu leur nombre très différent selon les matériels, il semble difficile d'admettre qu'ils représentent dans tous les cas les seuls niveaux où puisse se faire la transmission de l'excitation.

Le point de vue défendu ici diffère de celui de plusieurs travaux antérieurs sur la question des connexions entre fibres nerveuses et musculaires dans l'intestin. Ainsi, Caesar, Edwards et Ruska (1957), de même que Yamamoto (1960), ont reconnu l'existence de synapses dans la musculeuse de l'intestin; ils ont décrit en particulier des ter-

minaisons nerveuses de grande taille, pénétrant à l'intérieur même des cellules musculaires. THAEMERT (1963) suppose qu'il s'agit en fait de la pénétration dans une cellule d'un diverticule d'une cellule voisine. Ceci peut sans doute se produire, bien que ce phénomène, fréquent dans d'autres muscles lisses, nous paraisse assez exceptionnel dans l'intestin des Rongeurs. Pour notre part, nous sommes plutôt tenté d'y voir des diverticules émanant de cellules interstitielles, éventuellement de cellules de Schwann, dont nous avons eu plusieurs fois l'occasion de vérifier l'existence. Les images de contact synaptique apportées par THAEMERT (1963) dans l'intestin du Rat sont beaucoup plus convaincantes que celles des auteurs précédents, nonobstant les sources de confusion que cet auteur a lui-même soulignées et qui sont redoutables dans le cas de coupes longitudinales, d'interprétation souvent délicate à cause des changements d'orientation des fibres. Par contre, les zones denses qu'il interprète comme homologues de celles des synapses interneuronales ne nous paraissent pas significatives. De toute façon, THAEMERT reconnaît lui-même que les images qu'il tient pour des synapses sont rares. Pour cette raison, même si son interprétation de ces images se révélait être la bonne, il ne semble pas qu'elles puissent suffire à expliquer la transmission de l'excitation dans l'intestin. Dans toute cette partie de l'exposé, notre commentaire qui rejoint le point de vue de GANSLER (1960) pourrait s'appliquer aussi bien à l'uretère qu'à l'intestin, et probablement à l'utérus selon ce qu'en rapporte NEMETSCHEK-GANSLER (1962).

Dans les autres muscles, nous avons rencontré en nombre fort inégal des connexions que, d'un point de vue purement morphologique, nous avons cru pouvoir considérer comme synaptiques. Mais la question de la fréquence de ces aspects est évidemment fondamentale dans la conception qu'on peut se faire du fonctionnement d'un muscle donné. Tout est simple si chaque fibre musculaire reçoit une telle terminaison. Sinon il faut admettre que la transmission de l'excitation entre fibres nerveuses et cellules musculaires peut se faire ailleurs qu'au niveau des contacts apparemment synaptiques, ou encore directement entre fibres musculaires. Bien qu'ayant observé des contacts de type synaptique dans le muscle du canal déférent du Cobaye, MERRILLEES, BURNSTOCK et HOLMAN (1963) sont également arrivés à la conclusion que d'autres régions des fibres nerveuses sont susceptibles de libérer le médiateur et d'agir sur le muscle.

Les statistiques que nous avons faites à propos de chaque matériel nous ont imposé l'hypothèse qu'il y a probablement plusieurs types de fonctionnement. Dans le cas du muscle ciliaire du Chat, comme dans celui du canal déférent du Rat, le nombre des contacts observés suffit amplement à rendre compte de l'innervation de chaque fibre musculaire lisse en une ou plusieurs places. Nous rejoignons pleinement sur ce point les conclusions de RICHARDSON (1962) pour le canal déférent du Rat.

Nous ne prétendons pas cependant tirer des conclusions définitives

de statistiques limitées rapportées ici. Dans certains muscles où les fibres sont longues (membrane nictitante, par exemple), on pourrait penser à rendre compte de la rareté des contacts non pas, comme nous l'avons fait, en supposant qu'ils représentent la terminaison anatomique des fibres, ce qui n'est qu'une hypothèse, mais parce que l'innervation de ces longues fibres se fait par des arborisations localisées dans des régions limitées du muscle. Ainsi pourraient s'expliquer peut-être les différences entre nos observations sur le canal déférent de la Souris et celles de Lane et Rhodin (1964) qui ont vu de « nombreuses terminaisons » avec l'intervalle synaptique de 80 Å. Dans ces conditions, seules des statistiques portant sur un nombre énorme de fibres ou, mieux encore, l'examen en coupes semi-sériées d'un faisceau de fibres pourraient apporter la solution sûre.

Seuls les travaux des physiologistes pourront établir si la fréquence bien plus grande des contacts, dans le muscle du canal déférent du Rat par exemple, a une signification fonctionnelle importante, ou s'il s'agit d'un fait secondaire n'affectant pas le mode de fonctionnement du muscle. En attendant, avec les données dont nous disposons actuellement, il apparaît que dans le cas de la membrane nictitante et dans celui du canal déférent de la Souris, le nombre des contacts rencontrés est insuffisant pour rendre compte de l'innervation de chaque fibre musculaire.

Avant d'aller plus loin dans la discussion des modalités possibles de fonctionnement de ces muscles, il est indispensable de traiter du problème des connexions musculo-musculaires.

III. — CONNEXIONS MUSCULO-MUSCULAIRES

L'examen de travaux physiologiques récents [Prosser, Burnstock et Kahn (1960), Burnstock et Holman (1961, 1963), Prosser (1962), Barr (1963)] montre que la conduction musculo-musculaire joue un rôle essentiel dans les diverses conceptions proposées pour rendre compte du fonctionnement des muscles lisses.

Les connexions entre fibres musculaires ont fait déjà l'objet de diverses observations dont les conclusions sont quelque peu divergentes. Après le travail de Mark (1956) sur le muscle utérin, d'une technique primitive, Bergman (1958) avait signalé dans l'uretère l'existence de ponts cytoplasmiques entre cellules voisines, mais sans continuité de substance, ce qui a été pleinement confirmé depuis. Thaemert (1959) est le seul à avoir observé dans l'estomac du Rat une continuité de substance entre deux cellules musculaires voisines par l'intermédiaire de petits ponts cytoplasmiques réunissant deux cellules.

Nous n'avons eu, au cours de notre étude, l'occasion de rencontrer un aspect suggérant l'existence d'une anastomose qu'une seule fois. Or l'étude en coupes semi-sériées nous a montré qu'en fait il ne

s'agissait pas de deux cellules distinctes, mais d'une cellule de forme aberrante, ce qui évidemment ne peut être reconnu sur une coupe isolée (fig. 89).

D'après nos observations, il semble bien qu'il y ait deux types différents de connexions musculo-musculaires qui correspondent en partie aux types distingués pour l'innervation (innervation fasciculée, innervation par axones isolés). Le premier type, que nous avons observé dans l'intestin et dans l'uretère de Rat, est le *nexus* de Dewey et Barr (1962).

Dans tous les autres muscles étudiés (canal déférent du Rat et de la Souris, muscle ciliaire et muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat) ni les préparations fixées au tétroxyde d'osmium ni celles fixées au permanganate n'ont permis d'observer des *nexus*. Là il semble qu'il existe toujours un intervalle d'au moins 80 Å sur préparations fixées au permanganate.

Seul le *nexus* réalise une sorte de continuité entre cellules voisines, et permet d'expliquer la transmission de l'excitation dans des lambeaux de muscle dénervés (Prosser et Sperelakis, 1956) et la conduction multidirectionnelle dans des segments isolés de muscle intestinal (Nagai et Prosser, 1963 *a*). Cependant, les inégalités rapportées dans les vitesses de propagation de l'excitation, dans le sens longitudinal et dans le sens radiaire (Nagai et Prosser, 1963 *b*), tendent à montrer que les choses sont moins simples qu'on aurait pu le supposer. Etant donné que la grande différence entre les deux

Fig. 89. — Schéma de la forme de certaines cellules musculaires lisses, déduite de coupes en série, et montrant comment sur des coupes isolées on pourrait croire à l'existence d'anastomoses.

directions est évidemment le nombre bien plus grand de *nexus* à franchir dans le sens radiaire, il semble tout à fait logique de supposer que les conditions de transmission de l'excitation le long de la membrane sont sérieusement modifiées à ce niveau. A ce facteur s'ajoute que la longueur de la membrane à parcourir est évidemment plus grande dans un trajet en zigzag allant d'un *nexus* à l'autre.

Pour les autres muscles, où l'intervalle entre fibres existe toujours, le problème est de déterminer la signification fonctionnelle des intervalles étroits de l'ordre de 100 Å. C'est là que la situation se présente de façon sensiblement différente, au moins pour le morphologiste, selon que l'innervation individuelle semble probable ou non, puisque dans le premier cas (muscle ciliaire ou canal déférent du Rat) la transmission de l'excitation d'une fibre musculaire à l'autre semble superféta-

toire, alors que dans le second (muscle de la membrane nictitante ou du canal déférent de la Souris), elle représente une des possibilités pour le fonctionnement du muscle.

S'il était vrai, comme l'admettent certains physiologistes (Prosser, 1962), que la transmission électrique d'une excitation en n'importe quelle région de la surface des cellules musculaires lisses est possible lorsque l'intervalle n'est pas supérieur à un micron, cette discussion serait tout à fait oiseuse. Mais tout en se défendant de pénétrer dans un domaine qui n'est pas le sien, et en se gardant de faire preuve de tout finalisme, un morphologiste incline à penser que les zones de coaptation étroite des membranes, où l'intervalle intermembranaire est réduit à 80-100 Å, jouent un rôle particulier dans les connexions intermusculaires là où, en l'absence de *nexus*, il ne semble pas que l'on puisse rendre compte autrement que par une transmission musculo-musculaire, de la propagation de l'excitation.

L'idée de Nagai et Prosser (1963 *a*) que ces dispositifs pourraient représenter des *nexus* ouverts, appuyée par les récentes observations de Dewey et Barr (1964) sur l'instabilité des *nexus*, peut expliquer des variations dans le nombre des nexus observés, mais il ne semble pas qu'elle suffise à rendre compte de leur absence totale.

Pour conclure, on peut dire qu'en dehors de l'innervation fasciculée, il semble exister au moins trois possibilités pour expliquer le fonctionnement des muscles lisses, soit par innervation individuelle, soit par diffusion de médiateur, soit enfin par transmission musculo-musculaire. Le travail de Burnstock et Holman (1961), sur les modalités de la transmission dans le cas du muscle du canal déférent du Rat, suggère que ces diverses modalités, au lieu de s'exclure, coexistent dans un même muscle. Dans cette optique, il est peut-être plus facile de comprendre l'existence de dispositifs semblant faire double emploi. Ainsi, dans le cas du canal déférent du Rat, Burnstock et Holman ont relevé des faits indiquant clairement une innervation individuelle polyaxonale (fig. 87), mais aussi d'autres qui ne s'expliqueraient que par diffusion de médiateur; d'autre part, l'existence d'une transmission musculo-musculaire pourrait peut-être rendre compte du phénomène de convergence enregistré par ces auteurs sur des fibres musculaires étudiées isolément ou des groupes de fibres.

Fig. 90. — A. Fibre dans le muscle du canal déférent de Souris normale contenant des vésicules vides (× 37 000).

B (× 139 500), C (× 139 500) et D (× 111 750). Connexions musculo-musculaires dans l'uretère de Rat.

En C, la fibre a été arrachée, mais la cassure s'est faite au niveau du dispositif d'accrochage entre deux fibres, marqué par l'existence de structures unissant les deux membranes dans la région indiquée par la flèche.

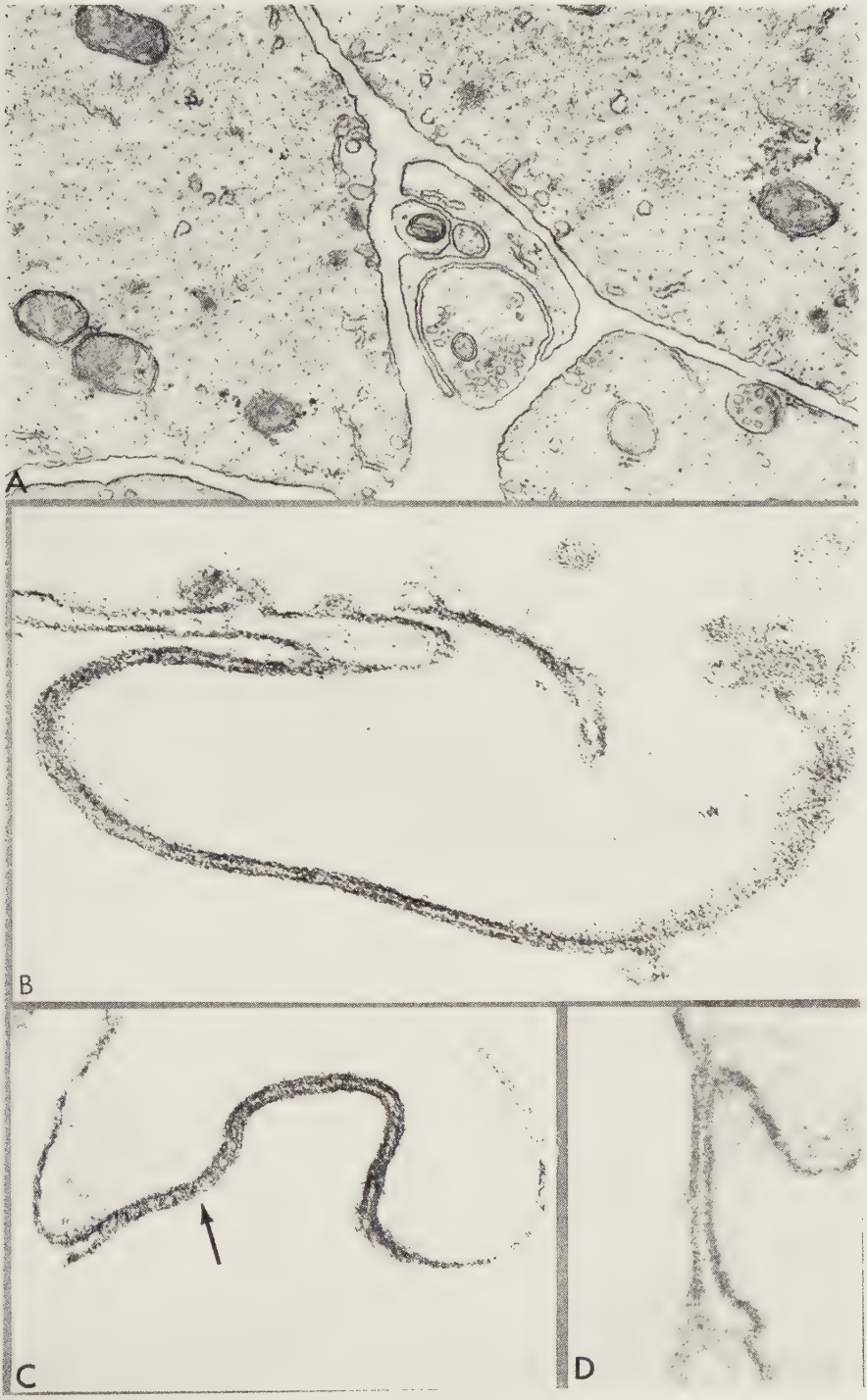


FIG. 90.

C. — CONTENU VÉSICULAIRE DES FIBRES NERVEUSES : BASES MORPHOLOGIQUES DE L'ANTAGONISME SYMPATHIQUE-PARASYMPATHIQUE

Là encore, nous allons retrouver des faits qui semblent facilement interprétables et des zones d'ombres.

Dans le muscle ciliaire, où l'innervation est purement parasympathique, donc cholinergique, la partie terminale des fibres contient uniquement des vésicules synaptiques de type classique, comme dans les synapses ganglionnaires ou myoneurales; pour toutes la transmission cholinergique est bien établie.

A l'opposé, dans le muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat, l'innervation est purement orthosympathique, donc adrénergique; des vésicules de même taille que les précédentes, mais à grain central dense, dominent largement dans les fibres qui innervent ce muscle. Nous avons vu plus haut qu'on a toute raison de penser que ces vésicules sont le lieu de stockage de la noradrénaline. Elles sont souvent mélangées à des vésicules tout à fait semblables aux vésicules synaptiques habituelles. Nous avons exposé les raisons qui laissent supposer que ces vésicules sont des vésicules de même nature que les précédentes, mais vides. La description donnée pour la membrane nictitante s'étend sans difficulté au canal déférent du Rat et de la Souris.

Dans l'uretère, dont le type d'innervation est très différent, on trouve deux catégories de fibres nerveuses réunies dans le même organe : les unes à vésicules de type habituel, les autres à vésicules à grain dense, dualité dans laquelle il paraît raisonnable de voir la traduction morphologique de l'antagonisme sympathique-parasympathique. C'est à notre connaissance le premier muscle où les deux types de fibres se trouvent simultanément. Récemment encore, Richardson (1964) signalait que dans l'iris les deux types de fibres innervent deux muscles distincts, le sphincter et le dilatateur.

Dans les fibres de tous les matériels mentionnés jusqu'à présent, il existe en outre en quantité variable des vésicules de « type neurosécrétoire » (type I de Grillo et Palay), plus grandes que les vésicules précédentes, qui contiennent une inclusion centrale moins dense, insensible à l'action de la réserpine : leur nature reste actuellement indéterminée.

Mais dans l'intestin, les choses sont beaucoup moins claires. Quoique l'existence d'un antagonisme sympathique-parasympathique soit bien établie physiologiquement et pharmacologiquement, on ne retrouve pas dans cet organe les deux types de vésicules, avec et sans grain dense, qui semblent bien correspondre dans les autres matériels aux fibres adrénergiques et cholinergiques. Néanmoins, le contenu des

fibres se présente de façon différente, selon deux modalités : dans l'une, ce sont les vésicules synaptiques classiques qui prédominent; dans l'autre, ce sont les vésicules de type neurosécrétoire (Pl. XXXVII, fig. 5 et 6).

Il semble raisonnable d'admettre que, selon que l'un ou l'autre type de vésicules prédomine, l'on a affaire à deux sortes de fibres, antagonistes, mais aucune preuve décisive n'a encore été apportée. En particulier, ces vésicules paraissent pratiquement insensibles à l'action de la réserpine. Leur nature reste inconnue et, s'il est tentant d'en faire le support d'un médiateur spécial à l'intestin, cela signifie que l'antagonisme sympathique-parasympathique de l'intestin repose sur un mécanisme différent de celui de l'uretère, par exemple.

Il est vrai que, de toute façon, l'action des deux types de fibres ne peut être considérée comme directement homologue de celle des fibres de même nature dans d'autres organes, puisque ici le système sympathique est inhibiteur, et c'est le parasympathique qui excite la contraction. Encore faut-il apporter la restriction immédiate que ceci n'est vrai que dans une première approximation, des effets paradoxaux pouvant être constatés dans de nombreuses circonstances.

Dans ces conditions, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour rendre compte de ce que l'on observe : ou bien le médiateur est différent dans l'intestin de ce qu'il est dans les autres organes mentionnés plus haut; il pourrait, par exemple, s'agir d'un système ailleurs adjuvant ou vestigial, ce qui expliquerait la présence quasi générale de ces vésicules « neurosécrétoires », qui ailleurs sont toujours associées à un autre type de vésicules, qui prédomine, ou bien le médiateur se présenterait sous une autre forme qu'habituellement, ou bien encore l'action inhibitrice du sympathique ne se ferait pas directement sur l'effecteur. Autant d'hypothèses qui appellent de nouvelles expériences.

V. — CONCLUSIONS

De tout ce qui vient d'être dit, il ressort clairement qu'il existe une réelle diversité dans les modalités selon lesquelles se réalise l'innervation des divers muscles lisses des Mammifères.

Selon le point de vue auquel on se place (mode de distribution des nerfs, densité de l'innervation, connexions entre les cellules musculaires lisses), les muscles peuvent être classés en groupes qui ne se superposent pas toujours.

Néanmoins, il est certain qu'aux deux extrémités du tableau on trouve, d'une part, le muscle ciliaire, d'autre part, l'intestin. Ces deux types extrêmes avaient été reconnus pour tels d'abord par les physiologistes (Bozler), puis par les morphologistes à l'échelle du microscope

ordinaire (Jabonero). La microscopie électronique a apporté de nouveaux arguments à l'appui de cette distinction; elle montre en même temps que les différences observées étaient bien plus profondes qu'on pouvait le penser et que les types d'innervation étaient réalisés avec des variantes pour chaque matériel. A l'intestin se rattache très clairement le mode d'innervation de l'uretère, avec toutefois cette différence que l'on trouve aisément, dans ce dernier, la base morphologique de l'antagonisme sympathique-parasympathique, ce qui n'est pas le cas dans l'intestin.

De même, au médiateur près, il semble que l'innervation du canal déférent du Rat soit assez proche de celle du muscle ciliaire du Chat.

Le muscle de la membrane nictitante du Chat, celui du canal déférent de la Souris présentent certaines caractéristiques intermédiaires. L'examen de tous les autres muscles lisses permettra seul de dresser un tableau d'ensemble qui fera peut-être apparaître encore d'autres modalités.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans ce travail cytologique relatif à l'appareil moteur du système nerveux autonome, on a envisagé d'abord l'ultrastructure du neurone moteur et de son environnement, puis — et ce fut le thème essentiel — les connexions afférentes (synapses ganglionnaires) et efférentes (jonctions nerf-muscle lisse).

Notre matériel de base a été l'intestin des Rongeurs; toutefois, à propos de chaque question particulière, en général plusieurs autres matériels favorables ont été étudiés pour apporter des compléments d'information. C'est ainsi que, dans la question des connexions interneuronales, l'étude a été élargie, à partir du cas des plexus intestinaux, au problème général de la synapse ganglionnaire, pour lequel les ganglions sympathiques de la Grenouille se sont révélés un matériel spécialement favorable. Pour ce qui est des connexions nerf-muscle lisse, nous avons été amené à comparer l'innervation du muscle intestinal de la Souris à celles de plusieurs autres muscles lisses de Mammifères.

Les méthodes mises en œuvre peuvent être réparties en trois groupes principaux :

1° Méthodes de coloration électives du tissu nerveux (méthode de Golgi, méthodes d'imprégnation par les sels et complexes d'argent, bleu de méthylène postvital, méthode à l'osmium-iodure de zinc de Champy-Maillet).

2° Méthode histochimique de Koelle pour la détection des activités cholinestérasiques par clivage de l'acétylthiocholine.

3° Observations de coupes ultra-minces avec le microscope électronique.

Les points suivants ont été successivement abordés :

1° Structure comparée des ganglions et des plexus intravésicaux (plexus d'Auerbach notamment).

La microscopie électronique a permis d'établir le fait assez surprenant, eu égard aux idées fréquemment admises concernant les relations entre neurone et névroglie, qu'une partie importante de la surface des neurones des plexus d'Auerbach et de Meissner peut être totalement

dépourvue de manteau glial et se trouver, par l'intermédiaire de la membrane basale, au contact des fibres de réticuline.

De façon générale, une grande différence, à l'échelle de l'anatomie microscopique, existe entre les ganglions bien individualisés de la chaîne et les amas de neurones du plexus d'Auerbach dans lesquels on ne voyait en général, jusqu'à présent, que des microganglions de structure comparable aux autres. En fait, dans les ganglions, chaque neurone entouré de ses amphicytes forme une unité relativement indépendante, avec ses dendrites et éventuellement des synapses endocapsulaires. Ces unités sont entourées d'une trame conjonctive et reliées entre elles par des tractus névrogliques.

Dans l'intestin des Rongeurs, au contraire, le neurone fait partie intégrante d'une travée du plexus d'Auerbach au même titre que les fibres nerveuses. De vastes secteurs de la surface neuronale sont soit au contact du milieu intérieur, soit au contact de nombreuses fibres nerveuses, sans que la plupart d'entre elles aient avec lui de rapports synaptiques morphologiquement identifiables. Les fibres elles-mêmes sont contiguës dans de larges ensembles, comme dans les centres nerveux; de façon générale, à tous les niveaux du plexus d'Auerbach et des plexus périphériques (sauf rares exceptions) les connexions entre fibres nerveuses et névroglie sont lâches. L'existence de mésaxones est exceptionnelle.

2° *Neurones et synapses ganglionnaires.*

On a d'abord procédé à un rapide examen comparé des particularités cytologiques de quelques neurones moteurs du système nerveux autonome, spécialement chez les Batraciens et les Mammifères, et de leur gaine névroglique.

Pour ce qui est des synapses ganglionnaires, la conclusion la plus générale est qu'elles présentent les traits morphologiques essentiels des synapses centrales, à savoir : apposition des membranes des deux cellules participant à la synapse, laissant entre elles un espace — l'intervalle synaptique — de 150-200 Å; présence de vésicules synaptiques dans la partie présynaptique; « épaississement » des membranes pré- et postsynaptique en des régions limitées de la zone de contact (« zones actives ») : il s'agit, en fait, d'une couche de cytoplasme dense collée contre les membranes. A ce niveau l'intervalle synaptique est occupé par des structures denses de morphologie variable. De ceci, il résulte notamment que toute interposition de névroglie entre les pôles de la synapse, et toute participation directe de la névroglie au processus de transmission, longtemps tenues pour possibles, paraissent définitivement écartées.

L'étude des synapses axosomatiques des ganglions de la Grenouille a permis de préciser et compléter ce schéma fondamental. Dans les

terminaisons présynaptiques, on a noté, en plus naturellement des vésicules synaptiques, la présence de grains très denses (sans doute de glycogène) et de vésicules de « type neurosécrétoire ». Celles-ci, bien que morphologiquement assez semblables à certaines vésicules contenant des catécholamines, ne sont pas sensibles à l'action de la réserpine, même à forte dose. Leur nature reste actuellement indéterminée. Mitochondries et grains de glycogène sont généralement séparés du contact synaptique par la zone des vésicules synaptiques. Du côté postsynaptique, 10 à 40 % des « zones actives » présentent une différenciation sous-synaptique en forme de strate dense, qui a été retrouvée chez tous les Batraciens Anoures que nous avons examinés jusqu'à présent (Crapaud, Pélobate, Discoglosse) et chez l'Axolotl.

Des expériences de section des fibres préganglionnaires ont permis de montrer que la différenciation sous-synaptique peut persister quelque temps après le début de la dégénérescence des fibres sectionnées; cette dégénérescence entraîne, entre autres modifications, le décollement des parties pré- et postsynaptique, et la pénétration entre elles d'une lame de névroglie. Ces expériences établissent également que les particularités morphologiques sous-synaptiques ne sont liées en aucune façon à un artefact de diffusion se produisant à partir des vésicules présynaptiques au moment de la fixation, mais représentent une véritable différenciation induite par la terminaison présynaptique.

Nonobstant le fait que toutes les synapses ganglionnaires des Vertébrés semblent présenter une structure fondamentale identique, qui a pu être vérifiée dans toutes les classes (sauf les Poissons Téléostéens, qui n'ont pas été examinés), l'étude, tant histochimique qu'ultrastructurale, impose l'idée que certaines variations sont possibles à partir du schéma fondamental commun.

Ainsi, chez les Mammifères, les synapses ganglionnaires que nous avons observées étaient le plus souvent axodendritiques (sauf dans le ganglion cœliaque et surtout le plexus d'Auerbach). Nous n'avons pas rencontré jusqu'ici de différenciation sous-synaptique caractéristique en nombre significatif dans les groupes autres que les Batraciens, bien qu'elle ait été observée dans la moelle épinière du Chat par Gray (1963). Par contre, il y a des condensations de matériel dense régulièrement disposées le long des zones actives du côté présynaptique, plus fréquentes que chez la Grenouille, comme cela a été vu dans les synapses centrales.

Du point de vue histochimique, en attendant que les localisations d'activité acétylcholinestérasique (AChE) puissent être étudiées directement à l'échelle ultrastructurale, des recoupements intéressants peuvent être faits entre les localisations observées au microscope ordinaire et la répartition des synapses. La présence d'AChE (acétylcholinestérase) a été établie histochimiquement dans les fibres préganglionnaires des ganglions cervicaux supérieurs du Chat et du Rat, d'abord par Koelle (1951), dont nous avons pu confirmer les résultats.

Cette activité AChE paraît nettement plus intense dans les espaces

intersomatiques du ganglion que dans le connectif préganglionnaire; ceci suggère qu'elle pourrait être plus spécialement localisée au niveau des synapses, qui siègent sur les dendrites selon ce qu'ont établi les études au microscope électronique. Ces synapses axo-dendritiques sont de taille trop exiguë pour qu'on puisse, avec le microscope ordinaire, établir directement une telle localisation histochimique. Mais les dégénérescences expérimentales par section des fibres préganglionnaires montrent que l'activité enzymatique disparaît en même temps que les fibres présynaptiques. On peut rapprocher cette observation du cas du ganglion ciliaire du Poulet, où, après Szentagothai et *al.*, nous avons vu que la localisation de l'AChE est presque exclusivement présynaptique, spécialement dans certaines volumineuse terminaisons caliciformes. Par contre, chez la Grenouille, seule une faible AChE peut être attribuée aux importants appareils péricellulaires présynaptiques, alors que les neurones semblent beaucoup plus actifs que chez le Poulet.

Du côté postsynaptique, à l'exception du cas litigieux du ganglion ciliaire du Poulet, il n'a pu être mis en évidence d'activité clairement en rapport avec une zone synaptique. La cholinestérase neuronale, qui peut être suivant les cas AChE, ChE ou mélange des deux en quantité variable, ne nous paraît pas directement liée avec le fonctionnement synaptique, mais bien plutôt avec certaines caractéristiques fonctionnelles des neurones.

Cette rapide comparaison montre que plusieurs solutions sont possibles en ce qui concerne la répartition des activités AChE au niveau des synapses ganglionnaires, tout comme Couteaux (1961 *b*) l'a montré pour la synapse myoneurale. L'homologie classique entre synapse ganglionnaire et synapse myoneurale reste donc valable sur un plan très général, avec des variations assez larges du point de vue histochimique dans l'un comme dans l'autre cas.

3° Cellules interstitielles de Cajal.

Les caractères ultrastructuraux de ces cellules ont été précisés, après que l'emploi d'une méthode simple (injection de colorant colloïdal) eut permis de les distinguer des histiocytes. L'absence totale de basophilie de leur cytoplasme, l'absence de structures vraiment comparables aux neurofibrilles, les connexions de leurs prolongements semblent exclure définitivement que ces cellules puissent être considérées comme des neurones.

Sans méconnaître les rapports d'étroite contiguïté qui peuvent exister en certains endroits (et tout spécialement au niveau du plexus intramusculaire profond de l'intestin) entre cellules interstitielles et faisceaux nerveux, nous avons été également amené à écarter leur éventuelle nature schwannienne, sur la base de leur forme, de leurs affinités colorantes et de leurs rapports avec les travées nerveuses.

C'est ainsi que, par élimination, on est conduit à envisager de les ranger dans les cellules conjonctives. Cette interprétation s'accorderait bien avec l'aspect et la situation des cellules interstitielles en voie de différenciation que nous avons observées au cours du développement postnatal de l'intestin du Lapin. On voit là des formes bipolaires, en voie de différenciation au sein du mésenchyme qui a donné naissance à la musculature lisse. En outre, la disposition des cellules interstitielles le long des grosses travées du plexus d'Auerbach, suggère fortement qu'elles sont homologues de la gaine de Henle. Mais, dans le contexte de la musculature intestinale, ces cellules ont acquis des caractères si particuliers qu'ils justifient une dénomination propre : nous ne voyons pas de raison de renoncer à celle de cellules « neuronoïdes », qui rappelle bien leur trait le plus caractéristique : leur colorabilité analogue à celle des neurones.

4° *Innervation de la musculature lisse.*

Les études à l'échelle ultrastructurale ont pleinement confirmé que l'innervation des muscles lisses peut se réaliser de façon fort différente d'un muscle à l'autre, comme le suggèrent les figures fournies par les imprégnations argentiques.

L'innervation du muscle intestinal définit l'un de ces types. Dans l'intestin de Souris, les fibres nerveuses restent toujours groupées en faisceaux sur toute la longueur de leur trajet au sein du muscle lisse. Certaines de ces fibres nerveuses contiennent de nombreuses vésicules de type synaptique; lorsqu'elles sont situées à la surface des faisceaux, elles peuvent donner l'impression de former une synapse avec la fibre musculaire située en vis-à-vis. Cependant, en maints endroits, la distance de la fibre musculaire la plus proche est telle que toute jonction synaptique paraît exclue. Une étude sur coupes semi-sériées nous a d'autre part donné la preuve que, quel que soit le mode de connexion entre fibres nerveuses et musculaires, certaines fibres musculaires ne se trouvent jamais suffisamment proches d'un faisceau nerveux pour que l'action directe d'une substance diffusant à partir des fibres nerveuses soit vraisemblable. Ceci résulte également du fait que, chez les petits Rongeurs (Rat, Souris, Cobaye), il n'y a pas de faisceaux nerveux à l'intérieur de la musculeuse longitudinale. L'excitation ne peut donc, dans de nombreux cas, être transmise à une fibre qu'à partir d'une autre fibre musculaire. Nous avons trouvé des arguments morphologiques en faveur de cette hypothèse : il existe en effet de petites zones d'étroite apposition où les membranes de fibres musculaires lisses voisines ne sont séparées que par un espace d'environ 60 Å sur fixation osmiée. Dewey et Barr (1962) ont ensuite montré, à l'aide de la fixation par le permanganate de potassium, qu'à ce niveau les couches externes des *unit-membrane* sont fusionnées (*nexus*). Une statistique faite sur

plusieurs fibres (ou parties de fibres) suivies sur coupes semi-sériées nous a montré qu'il existe environ 2 000 points de connexion étroits entre une fibre musculaire lisse d'intestin de Souris (350 à 400 microns de longueur) et celles qui l'entourent, représentant 6 % environ de la surface totale.

L'innervation de plusieurs autres muscles lisses (uretère du Rat, muscle du canal déférent du Rat et de la Souris, muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat, muscle ciliaire de Chat) a été examinée à titre de comparaison.

De tous ceux-ci, seul l'uretère a une innervation construite sur le modèle de celle de l'intestin, mais les jonctions musculo-musculaires par accolement de membrane y paraissent moins nombreuses.

Dans les autres muscles, les fibres nerveuses quittent les faisceaux et finissent par cheminer isolément, perdent leur gaine de Schwann dans leur partie distale, et se trouvent nues au sein de l'effecteur. Dans ces matériels, il a été possible d'observer des contacts étroits (80 à 120 Å), au niveau desquels la fibre nerveuse déprime souvent la surface de la fibre musculaire. Mais ces contacts sont en nombre très variable suivant les muscles considérés. Le muscle ciliaire du Chat et probablement le canal déférent du Rat sont les seuls où l'innervation de chaque fibre musculaire soit à peu près certaine. Dans tous les autres muscles, il faut supposer pour rendre compte du fonctionnement soit une très large diffusion du médiateur, soit une transmission musculo-musculaire de l'excitation, mais d'un type différent de celle de l'intestin, puisqu'il n'existe pas de *nexus* mais seulement des interstices ne s'abaissant guère à moins de 100 Å après fixation osmiée. Les deux processus d'ailleurs ne s'excluent pas.

En ce qui concerne le contenu vésiculaire des fibres nerveuses terminales, on peut distinguer trois types :

1° Vésicules de type synaptique habituel (250-600 Å). Fibres nerveuses du muscle ciliaire et — *pro parte* — des faisceaux de l'intestin et de l'uretère.

2° Vésicules à inclusion centrale dense, de même taille que les précédentes, sensibles à l'action de la réserpine, mélangées en proportion variable à des vésicules vides (alors très semblables à celles de type I). Wolfe, Axelrod et *al.* ont montré que ces vésicules contenaient de la noradrénaline. Elles sont présentes dans les fibres nerveuses du canal déférent du Rat, de la Souris, du muscle rétracteur de la membrane nictitante et — *pro parte* — de l'uretère. Ce type de vésicule n'est pratiquement pas représenté dans les coupes d'intestin de Souris et de Rat que nous avons étudiées.

3° Vésicules dites de « type neurosécrétoire » (800-1 500 Å). L'inclusion centrale (400-700 Å), de taille plus constante que dans le type précédent, est généralement de densité moindre. Ces vésicules peuvent coexister en petit nombre avec celles du type I et II dans tous les matériels examinés, mais dominent dans certaines fibres des faisceaux ner-

veux intramusculaires de l'intestin. Elles ne sont pas sensibles à l'action de la réserpine.

Dans la mesure où les vésicules synaptiques habituelles semblent être le support de l'acétylcholine, et celles à grains denses celui de la noradrénaline, on peut relever une corrélation directe entre la nature sympathique ou parasympathique de l'innervation, établie par ailleurs, et le contenu vésiculaire des terminaisons. Dans l'uretère, la présence de deux types de fibres semble correspondre à l'existence d'un antagonisme sympathique-parasympathique. Par contre, le cas de l'intestin restera ambigu tant que des précisions supplémentaires n'auront pu être apportées sur la nature des vésicules de « type neurosécrétoire », car rien ne permet actuellement d'affirmer, même si l'hypothèse est satisfaisante pour l'esprit, que les fibres qui les contiennent sont de nature sympathique.

En définitive, on peut provisoirement distinguer les modalités suivantes dans l'innervation des muscles lisses (l'inventaire n'étant pas terminé) :

— Innervation individuelle des fibres musculaires lisses (muscle ciliaire du Chat, probablement muscle du canal déférent du Rat).

— Innervation pluricellulaire, c'est-à-dire d'un groupe de cellules musculaires lisses par un seul axone isolé (canal déférent de Souris, membrane nictitante du Chat). Il y a entre les cellules musculaires de nombreuses zones où l'intervalle entre cellules (fixation osmique) tombe à 100-150 Å (au lieu des 800-1 000 habituels).

— Innervation fasciculée (intestin de Souris, Rat, Cobaye, uretère de Rat), c'est-à-dire par faisceaux de fibres agissant par médiation chimique sur plusieurs fibres musculaires lisses avec transmission musculo-musculaire de l'excitation au niveau de jonctions *(nexus)* par accolement de membranes. Ce dispositif réalise un véritable syncytium du point de vue de la conduction le long des membranes.

AUTEURS CITÉS

Abraham (A.), 1936. — Beiträge zur Kenntniss der Innervation des Vögeldarmes. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **23**, p. 737-745. — 1959. Zur Frage der interneuronalen Synapsen in den vegetativen Ganglion. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **65**, p. 574-581.

Agababow (A.), 1893. — Die Innervation des Ciliarkörpers. *Anat. Anz.*, **8**, p. 558-561. — 1912. Ueber die Nerven in den Augenhäuten. *Arch. f. Ophtal.*, **83**, p. 317-380.

Aguirre-Viani (C.), 1961. — Sobre el tejido intersticial conectivo y glia de los ganglios mientericos del tubo digestivo y su mecanismo de suspension. *Trab. Inst. Cajal Inv. Biol.*, **53**, p. 197-236.

Anderson-Cedergren (E.), 1959. — Ultrastructure of motor end plate and sarcoplasmic components of mouse skeletal muscle fiber as revealed by three-dimensional reconstructions from serial sections. *J. Ultrastr. Res., suppl. I*, 191 p.

Apathy (S.), 1897. — Das leitende Elemente des Nervensystems und seine topographischen Beziehungen zu den Zellen. *Mitteil. d. zool. Stat. zu Neapel*, **12**, p. 495-748. — 1907. Bemerkungen zu den Ergebnissen Ramon y Cajals hinsichtlich der feineren Beschaffenheit des Nervensystems. *Anat. Anz.*, **31**, p. 381-523.

Ariens-Kappers (J.), 1964. — A survey of different opinions relating to the structure of the peripheral autonomic nervous system. *Acta neuroveg.*, **28**, p. 145-171.

Arimoto (K.), 1929. — Mikroskopische Studie über die Innervation der Harnblase. *Trans. Jap. Path. Soc.*, **19**, p. 481-484.

Arnold (J.), 1865. — Ueber die feineren histologischen Verhältnisse der Ganglienzellen in dem Sympathicus des Frosches. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, **32**, p. 1-45. — 1867. Ein Beitrag zur feineren Struktur der Ganglienzellen. *Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, **41**, p. 178-220. — 1871. Gewebe der organischen Muskeln. In : *Stricker's Handbuch der Lehre von der Geweben*, Leipzig, p. 142-144.

Arnstein (C.), 1887. — Die Methylenblaufärbung als histologische Methode. *Anat. Anz.*, **2**, p. 125-135 et p. 551-554.

Aronson, 1886. — Beiträge zur Kenntniss der centralen und peripheren Nervenendigungen. *Inaug. Diss., Berlin*, cité d'après Retzius, 1889.

Augustinsson (K. B.) et Nachmansohn (D.), 1949. — Distinction between acetylcholinesterase and other choline ester-splitting enzymes. *Science*, **110**, p. 98-99.

Babmindra (V. P.), 1963 *a* (en russe). — Répartition des synapses sur les dendrites des neurones végétatifs. *Arkhiv. Anat. Gistol. Embr.*, **45**, p. 65-71. — 1963 *b*. Ueber die Morphologie der Synapsen im oberen Halsganglion des Menschen und der Säugetiere. *Acta Biol. Szeged.*, **9**, p. 17-23. — 1963 *c* (en russe). Sur un composant neuroplasmatique de l'appareil péricellulaire. *Arkhiv. Anat. Gistol. Embr.*, **45**, p. 31-37.

Barbey-Gampert (M.), 1947 *a*. — Altérations de terminaisons synaptiques dans un ganglion sympathique chez l'Homme. *Bull. Histol. appl.*, **24**, p. 188. — 1947 *b*. Phénomènes d'altération des terminaisons à la surface des cellules nerveuses dans un ganglion sympathique chez l'Homme. *Acta anatom.*, **4**, p. 3-9.

Barets (A.) et Szabo (T.), 1962. — Appareil synaptique des cellules sensorielles de l'ampoule de Lorenzini chez la Torpille, *Torpedo marmorata*. *J. Microscopie*, **1**, p. 47-54.

Bargmann (W.) et Knoop (A.), 1957. — Elektronenmikroskopische Beobachtungen an der Neurohypophyse. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **46**, p. 242-251.

Baron (M.), 1934. — Histophysiologische Forschung des heterogenen Regenerationsprozesses der perizellulären Apparate (Synapse). *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **35**, p. 331-361.

Barr (L.), 1963. — Propagation in vertebrate visceral smooth muscle. *J. theor. Biol.*, **4**, p. 73-85.

Barrnett (R. J.) et Palade (G. E.), 1959. — Enzymatic activity in the M band. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **6**, p. 163-170.

Barton (A. A.), 1957. — Electron micrographs of the synaptic areas in the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, **137**, 38-39 P.

Barton (A. A.) et Causey (G.), 1958. — Electron microscopic study of the superior cervical ganglion. *J. Anat.*, **92**, p. 399-407.

Beale (L. S.), 1863. — On the structure and formation of the so-called apolar, unipolar and bipolar nerve cells of the frog. *Philos. Trans. Roy. Soc.*, **153**, p. 543-569.

Beaufays (I.), 1937. — Die Endausbreitung des vegetativen Nervengewebes in der gesunden Tube und seine Veränderungen bei Entzündungen der Tube. *Arch. f. Gynäk.*, **164**, p. 624-645.

Bein (H. J.), 1953. — Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia serpentina* Benth. *Experientia*, **9**, p. 107-110.

Bennett (M. V. L.), Aljure (E.), Nakajima (Y.) et Pappas (G. D.), 1963. — Electrotonic junctions between teleost spinal neurons : electrophysiology and ultrastructure. *Science*, **141**, p. 262-264.

Bergman (R. A.), 1958. — Intercellular bridges in ureteral smooth muscle. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **102**, p. 195-202.

Berkley (H. J.), 1893. — The nerve and nerve endings of the mucous layer of the ileum as shown by the rapid Golgi method. *Anat. Anz.*, **8**, p. 12-19.

Bernheim (J.), 1892. — Die Innervation der Harnblase beim Frosch und Salamander. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl.*, p. 11-28.

Bethe (A.), 1896 — Eine neue Methode der Methylenblaufixation. *Anat. Anz.*, **12**, p. 438-446. — 1903. *Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems.* Leipzig, G. Thieme, éd.

Birks (R.), 1964. — Communication à la réunion « The synapse ». *Neurosciences Research Program*, Boston.

Birks (R.), Huxley (H. E.) et Katz (B.), 1960. — The fine structure of the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol.*, **150**, p. 134-144.

Birks (R.), Katz (B.) et Miledi (R.), 1960. — Physiological and structural changes at the amphibian myoneural junction, in the course of nerve degeneration. *J. Physiol.*, **150**, p. 145-168.

Boeke (J.), 1921. — The innervation of striped muscle-fibres and Langley's receptive substance. *Brain*, **44**, p. 1-22. — 1932. Some observations on the structure and innervation of smooth-muscle fibers — arrectores spinarum of the hedgehog and blood vessels. *J. comp. Neurol.*, **56**, p. 27-48. — 1933. Innervationsst. III. Die Nervenversorgung des M. ciliaris und des M. sphincter iridis bei Säugern und Vögeln. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **33**, p. 233-275. — 1934. The autonomic (enteric) nervous system of *Amphioxus lanceolatus*. *Quart. J. micr. Sci.*, **77**, p. 623-658. — 1935. Innervationsst. VII. Der sympathische Darmplexus (Plexus entericus) von *Amphioxus lanceolatus* und die Bedeutung der « interstitiellen Zellen » und der Synapsen für den sympathischen Grundplexus. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **48**, p. 554-593. — 1936. Innervationsst. IX. Zur Nervenversorgung der Augenhaüte. III. Die Beziehungen der Nervenfasern der Iris zur den Bindegewebszellen beim Allen. Die « interstitiellen » Elemente des Irisstromas und der sympathische Grundplexus. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **39**, p. 477-520. — 1939 *a*. Innervationsst. X. Sympathischer Grundplexus und Bindegewebestrukturen (Reticulin fasern des Bindegewebes und des Sarkolemmas). *Ibidem*, **46**, p. 488-519. — 1939 *b*. Le plexus fondamental sympathique et les cellules interstitielles. *Ann. d'Anat. pathol.*, **16**, p. 961-995. — 1940. *Problems of nervous anatomy* Oxford U. P., 164 p. — 1941. Innervationsst. XI. Zur Frage der synapsen

(und des periterminalen Netzwerkes). *Acta neerl. Morphol. norm. pathol.*, **1**, p. 31-78. — 1943. Innervationsst. XII. Das Problem der interstitiellen Zellen in den nervösen Endformation. *Ibidem.*, **2**, p. 131-179. — 1949. The sympathetic end formation, its synaptology, the interstitial cells, the periterminal network, and its bearing on the neurone theory. Discussion and critique. *Acta anatom.*, **8**, p. 18-61.

Bone (Q.), 1958. — Synaptic relations in the atrial nervous system of Amphioxus. *Quart. J. micr. Sci.*, **99**, p. 243-261. — 1961. The organization of the atrial nervous system of Amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum* Pallas). *Philos. Trans. Roy. Soc., Ser. B*, **243**, p. 241-269.

Bonichon (A.), 1957. — Contribution à l'étude du développement cytologique et cytochimique des lobes optiques chez l'embryon de Poulet. *Bull. biol. Fr. Belg.*, **31**, p. 158-177.

Botar (J.), 1962. — Die Verschiedungen der Nervenimprägnation und die peripheren Endigungen des autonomen Nervensystems. *Arch. Anat. Histol. Embryol. norm. exp.*, **45**, p. 139-174.

Boycott (B. B.), Gray (E. G.) et Guillery (R. W.), 1960. — A theory to account for the absence of boutons in silver preparations of the cerebral cortex, based on a study of axon terminals by light and electron microscopy. *J. Physiol.*, **152**, 3-5 P.

Bozler (E.), 1948. — Conduction, automaticity and tonus of visceral muscle. *Experientia*, **4**, p. 213-218.

Brettschneider (H.), 1962. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Innervation der glatten Muskulatur des Darmes. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **68**, p. 333-360.

Brightman (M. W.) et Albers (R. W.), 1959. — Species differences in the distribution of extraneuronal cholinesterases within the vertebrate central nervous system. *J. Neurochem.*, **4**, p. 244-250.

Brown (L. M.), 1958. — Cholinesterase in the superior cervical ganglion of the rat after preganglionic denervation and axotomy. *J. Physiol.*, **142**, 7-8 P.

Bullon Ramirez (A.), 1945. — Sobre la fina estructura del plexo de Auerbach del esofago y sus relaciones con los conductores preganglionicos que tienen su origen en el nervio vago. *Trab. Inst. Cajal Inv. biol.*, **37**, p. 215-266. — 1954. Contribucion al conocimiento de la estructura de los plexos intramurales del tubo digestivo. *Anal. Univ. Hispan.*, **XV**, p. 75-92.

Bullon (A.) et Stiefel (E.), 1955. — Ueber die efferente Innervation der glatten Muskulatur. *Acta neuroveg.*, **12**, p. 375-388.

Burnstock (G.), 1959. — The innervation of the gut of the brown trout *(Salmo trutta). Quart. J. micr. Sci.*, **100**, p. 199-220.

Burnstock (G.) et Holman (M. E.), 1961. — The transmission of excitation from autonomie nerve to smooth muscle. *J. Physiol.*, **155**, p. 115-133. — 1963. Smooth muscle : autonomic nerve transmission. *Ann. Rev. Physiol.*, **25**, p. 61-90.

Caesar (R.), Edwards (G. A.) et Ruska (H.), 1957. — Architecture and nerve supply of mammalian smooth muscle tissue. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **3**, p. 867-878.

Cajal (S. R. y), 1889 *a*. — *Manual de histologia normal* (Valencia). — 1889 *b*. Nuevas aplicaciones del metodo de coloracion de Golgi. « Sobre la red nerviosa ganglionar de las vellosidades intestinales ». *Gaceta medica catalana*, **12**, p. 614-616. — 1891 *a*. Pequenas contribuciones al conocimiento de los centros nerviosos de los vertebrados. I. Estructura y conexiones de los ganglios simpaticos. *Trab. Lab. Histol. Barcelona*, p. 3-12. — 1891 *b*. Pequenas contribuciones. VI. Algunos detallos mas sobre las celulas simpaticas. *Ibidem*, p. 53-56. — 1891 *c*. Notas preventives. II. Estructura del gran simpatico de los mamiferos. *Gaceta sanitaria de Barcelona*, Décembre, p. 12-16. — 1892. El plexo de Auerbach de los batracios. *Trab. Lab. Histol. Fac. med. Barcelona*, p. 23-28. — 1893 *a*. *Los ganglios y plexos nerviosos del intestino de los mamiferos*. Madrid, Moya édit., 37 p. — 1893 *b*. Sur les ganglions nerveux de l'intestin (trad. Azoulay). *C. R. Soc. Biol.*, **V**, p. 217-223. — 1895. *Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux*

chez l'Homme et chez les Vertébrés (trad. Azoulay). Paris, Reinwald, édit., 201 p. — 1905. Las celulas del gran simpatico del hombre adulto. *Trab. Lab. Inv. biol. Univ. Madrid*, **4**, p. 79-104. — 1907. Quelques formules de fixation destinées à la méthode au nitrate d'argent. *Trav. Lab. Rec. biol. Univ. Madrid*, **5**, p. 215-226. — 1911. *Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés* (trad. Azoulay). Paris, Maloine édit. — 1912. Formula de fijacion para la demostracion facil del aparato reticular de Golgi y apuntes sobre la disposicion de dicho aparato en la retina, en los nervios y en algunos estados patologicos. *Trab. Lab. Inv. biol. Univ. Madrid*, **10**, p. 209-220. — 1934. Les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses. *Trav. Lab. Rech. biol. Univ. Madrid*, **29**, p. 1-137.

Cajal (S. R. y) et Castro (F. de), 1933. — *Tecnica micrografica del sistema nervioso*. Madrid, Tipographia Artistica, 409 p.

Carpenter (F. W.), 1912. — On the histology of the cranial autonomic ganglion of the sheep. *J. comp. Neurol.*, **22**, p. 447-459. — 1924. A note on connections, in mammalian myenteric plexus, between the enteric neurones and extrinsic nerve fibers. *Anat. Rec.*, **28**, p. 149-156.

Castro (F. de), 1923 *a*. — Evolucion de los ganglios simpaticos vertebrales y prevertebrales. Conexiones y citoarquitectonia de algunos grupos de ganglios en el niño y hombre adulto. *Trab. Lab. Inv. biol. Univ. Madrid*, **20**, p. 113-208. — 1923 *b*. Sobre la fina anatomia de los ganglios simpaticos de algunos mamiferos de gran talla. *Bol. Soc. esp. Biol.*, **10**, p. 1-6. — 1926 *a*. Sobre la fina anatomia de los ganglios simpaticos vertebrales y prevertebrales de los simios. *Bol. Soc. esp. Biol.*, **11**, p. 171-177. — 1926 *b*. Tecnica para la coloracion del sistema nervioso enando esta provisto de sus estuches oseos. *Bol. Soc. esp. Biol.*, **11**, p. 179-185. — 1930. Recherches sur la dégénération et la régénération du système nerveux sympathique. Quelques observations sur la constitution des synapses dans les ganglions. *Trav. Lab. Rech. biol. Univ. Madrid*, **26**, p. 357-456. — 1932. Sympathetic ganglia, normal and pathological. In : Penfield, *Cytology and cellular pathology of the nervous system*, **1**, p. 317-379, P. Hoeber édit., New York. — 1934. Note sur la régénération fonctionnelle hétérogénique dans les anastomoses des nerfs pneumogastrique et hypoglosse avec le sympathique cervical. *Trav. Lab. Rech. biol. Univ. Madrid*, **29**, p. 397-416. — 1937. Sur la régénération fonctionnelle dans le sympathique (anastomoses croisées avec des nerfs de type iso- et hétéromorphes). Une référence spéciale sur la constitution des synapses. *Ibidem*, **31**, p. 271-345. — 1942. Modelacion de un arco reflejo en el simpatico, uniendolo con la raiz aferente central del vago. Nuevas ideas sobra la sinapsis. *Trab. Inst. Cajal Inv. biol.*, **34**, p. 217-301. — 1946. Sobre el comportamiento y significacion de la oligodendroglia en la substancia gris central y de los gliocitos en los ganglios nerviosos perifericos. *Arch. Histol. norm. patol.*, **3**, p. 317-343. — 1950 *a*. Contribucion al conocimiento della inervacion parasimpatica y simpatica del estomago. *Anal. Real Acad. Nac. Med.*, **67**, p. 383-450. — 1950 *b*. Die normale Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems. Das Synapsen-Problem : anatomisch-experimentelle Untersuchungen. *Verhandl. deutsch. Gesellsch. Pathol.*, **34** Tag., p. 1-52. — 1951. Aspects anatomiques de la transmission synaptique ganglionnaire chez les Mammifères. *Arch. intern. Physiol.*, **59**, p. 479-513.

Cauna (N.), 1961 (paru en 1962). — Functional significance of the submicroscopical histochemical and microscopical organization of the cutaneous receptor organs. *Verhandl. anat. Gesellsch., Anat. Anz.*, **111**, p. 181-197.

Causey (G.) et Barton (A. A.), 1958. — Synapses in the superior cervical ganglion and their changes under experimental conditions. *Exp. Cell Research*, suppl. **5**, p. 338-346.

Causey (G.) et Hoffmann (H.), 1955. — Axosomatic synapses in the posterior cervical ganglion. *J. Physiol.*, **130**, 50 P. — 1956. The ultrastructure of the synaptic area in the superior cervical ganglion. *J. Anat.*, **90**, p. 502-507.

Champy (C.), 1913. — Granules et substances réduisant l'iodure d'osmium. *J. Anat. Physiol. norm. pathol.*, **49**, p. 323-343.

Clara (M.), 1955. — Wo steht die Morphologie der neurovegetativen Peripherie ? *Acta neuroveg.*, suppl. **VI**, p. 1-17.

Clark (S. L.), 1937. — Innervation of the intrinsic muscles of the eye of the Cat. *J. comp. Neurol.*, **66**, p. 307-325.

Cole (E. C.), 1925. — The endurance of pressure by nerve cells and by interstitial cells. *Amer. J. Physiol.*, **73**, p. 547-550. — 1926. Notes on the extent and the organization of the myenteric plexus in the frog. *J. comp. Neurol.*, **41**, p. 311-317.

Corona (G. L.), 1948. — Osservazioni sulle guaine dei plessi del sistema nervoso simpatico intramurale dell'intestino. *Arch. ital. Anat. Embryol.*, **53**, p. 152-159.

Coujard (R.), 1943. — Le rôle du sympathique dans les actions hormonales. *Bull. biol. Fr. Belg.*, **77**, p. 120-223. — 1950. Recherches sur les plexus nerveux de l'intestin. *Arch. Anat. micr. Morphol. exp.*, **39**, p. 110-151.

Coujard (R.) et Coujard (Chr.), 1942. — Essais sur une réaction des terminaisons et des cellules nerveuses, surtout du système sympathique. *Arch. Zool. exp. et gén.*, **82**, p. 47-74.

Courvoisier (L. F.), 1866. — Beobachtungen über der sympathischen Grenzstrang. *Arch. f. mikr. Anat.*, **2**, p. 13-45. — 1868. Ueber die Zellen der Spinalgangien, sowie des Sympathicus beim Frosch. *Ibidem*, **4**, p. 125-145.

Couteaux (R.), 1947. — Contribution à l'étude de la synapse myoneurale. *Rev. can. Biol.*, **6**, p. 563-711. — 1961 *a*. Principaux critères morphologiques et cytochimiques utilisables aujourd'hui pour définir les divers types de synapses. In : *Actualités neurophysiol.* 3e série, p. 145-173. Paris, Masson et Cie, édit. — 1961 *b*. Remarques sur la distribution des activités cholinestérasiques dans les muscles striés de l'Hippocampe. *Bibl. Anat.*, **2**, p. 207-219. — 1963. The differentiation of synaptic areas. *Proc. Roy. Soc.*, sér. B, **158**, p. 457-480.

Couteaux (R.) et Nachmansohn (D.), 1942. — La cholinestérase des plaques motrices après section du nerf moteur. *Bull. biol. Fr. Belg.*, **76**, p. 14-57.

Couteaux (R.) et Taxi (J.), 1951. — Recherches histochimiques sur les cholinestérases synaptiques. *Bull. Assoc. Anat.*, 38e R., Nancy, p. 1030-1031. — 1952. Recherches histochimiques sur la distribution des activités cholinestérasiques au niveau de la synapse myoneurale. *Arch. Anat. micr. Morphol. exp.*, **41**, p. 352-392.

Cruz (A. R.), 1962. — Histochemical significance of the osmium-iodide method for autonomic nerves. *Acta anatom.*, **49**, p. 232-235.

Danon (D.), 1951. — Variations de la structure des synapses dans les ganglions sympathiques chez l'Homme. *Acta anatom.*, **13**, p. 163-170.

Davydova (T. B.), 1964 (en russe). — Quelques données sur l'organisation synaptique de l'écorce cérébrale antérieure de la Tortue. *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, **155**, p. 970-973.

Dewey (M. M.) et Barr (L.), 1962. — Intercellular connection between smooth muscle cells : the nexus. *Science*, **137**, p. 670-672. — 1964. A study of the structure and distribution of the nexus. *J. Cell Biol.*, **23**, p. 553-585.

Dogiel (A. S.), 1890. — Methylenblautinktion der motorischen Nervenendigungen in den Muskeln der Amphibien und Reptilien. *Arch. f. mikr. Anat.*, **35**, p. 305-319. — 1895 *a*. Zur Frage über den feineren Bau des sympathischen Nervensystems bei den Säugethieren. *Arch. f. mikr. Anat.*, **46**, p. 305-344. — 1895 *b*. Zur Frage über der Ganglien des Darmgeflechtes der Saugethieren. *Anat. Anz.*, **10**, p. 517-528. — 1899. Ueber den Bau der Ganglien in den Geflechten des Darms und der Gallenblase des Menschen und der Saügetiere. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt.*, p. 130-156. — 1903. Methylenblau zur Nervenfärbung. In : *Encyklopädie der Mikroskopischen Technik*. W. Krause, **2**, p. 809-829.

Dolgo-Sabouroff (B.), 1936-1937. — Zur Lehre von Aufbau des Vagussystems. II. Mitt. Ueber die perizellulären Apparate. *Ztschr. f. Anat. u. Entwickl.*, **106**, p. 637-647.

Drasch (O.), 1880. — Beitrage zur Kenntniss des feineren Baues des Dünndarms, insbesondere über die Nerven desselben. *Sitzungsb. d. kaiserl. Akad. Wissensch. zu Wien.*, **82**, Abt. III, p. 168-198.

Dropmann (K.), 1963. — Die Anwendung der Silberimprägnation von Nervenfasern in der Elektronenmikroskopie. *Acta neuroveg.*, **25**, p. 418-426.

Droz (B.) et Leblond (C. P.), 1963. — Axonal migration of proteins in the central nervous system and peripheral nerves as shown by radioautography. *J. comp. Neurol.*, **121**, p. 325-346.

Ehrlich (P.), 1886 *a*. — Ueber die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. *Biol. Centralbl.*, **6**, p. 214-224. — 1886 *b*. Ueber die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **12**, p. 49-52.

Einarson (L.), 1935. — Histological analysis of the Nissl-pattern and-substance of nerve cells. *J. comp. Neurol.*, **61**, p. 101-133.

Elfvin (L. G.), 1958. — The ultrastructure of unmyelinated fibers in the splenic nerve of the Cat. *J. Ultrastr. Res.*, **1**, p. 428-454. — 1963. The ultrastructure of the superior cervical sympathetic ganglion of the Cat. *Ibidem*, **8**, p. 403-440 et 441-476.

Elisher (J.), 1876. — Beiträge zur feineren Anatomie der Muskelfasern des Uterus. *Arch. f. Gynäkol.*, **9**, p. 10-21.

Engelmann (Th. W.), 1869. — Zur Physiologie des Ureter. *Arch. f. ges. Physiol.*, **2**, p. 243-293.

Essner (E.) et Novikoff (A. B.), 1961. — Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy. *J. biophys. bioch. Cyt.*, **9**, p. 773-784.

Esveld (L. W. van), 1928. — Ueber die nervösen Elemente in der Darmwand. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **15**, p. 1-42.

Evans (D. H. L.) et Evans (E. M.), 1964. — The membrane relationships of smooth muscles : an electron microscope study. *J. Anat.*, **98**, p. 37-46.

Falck (B.), 1962. — Observations on the possibilities for the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. *Acta physiol. scand.*, **56**, suppl. **197**, p. 1-25.

Farquhar (M. G.) et Palade (G. E.), 1962. — Functional evidence of the existence of a third cell type in the renal glomerulus. *J. Cell Biol.*, **13**, p. 55-88.

Fedorov (B.), 1935. — Essai de l'étude intravitale des cellules nerveuses et des connexions interneuronales dans le système nerveux autonome. *Trab. Lab. Inv. biol. Univ. Madrid*, **30**, p. 403-434.

Fedorov (B.) et Matwejewa (S. J.), 1935. — La structure des connexions interneuronales dans le système autonome de la Grenouille. *Trab. Lab. Inv. biol. Madrid*, **30**, p. 379-401.

Feyrter (F.), 1950. — Ueber den Bauplan des nervösen Peripherie. *Virchow's Arch. pathol. Anat.*, **318**, p. 1-22. — 1951. *Ueber die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihre ganglionären Regulationsstatten*. Wien. W. Maudrich, édit., 201 p. — 1952. Die normale und pathologische Anatomie der vegetativen nervösen Peripherie unterbesonderer Berücksichtigung der intercalären Elemente (Boeke). *Acta neuroveg.*, **4**, p. 167-176.

Filogamo (G.), 1960. — Recherches expérimentales sur l'activité des cholinestérases spécifique et non spécifique dans le développement du lobe optique du Poulet. *Arch. Biol. (Liège)*, **71**, p. 159-198.

Frankenhauser (F.), 1866. — Die Nervenendigungen in den glatten Muskelfasern. *Centralbl. f. d. medizin. Wissensch.*, **4**, p. 865-868. — 1867. *Die Nerven der Gebärmutter und ihre Endigung in der glatten Muskelfasern*. Iéna, 84 p.

Freedmann (B.), 1952. — Microscopy of synapses of non-excised frog heart. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **80**, p. 399-400.

Fukuda (T.) et Koelle (G. B.), 1959. — The cytological localization of intracellular neuronal acetylcholinesterase. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **5**, p. 433-440.

Gansler (H.), 1960. — Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Innervation der glatten Muskulatur. *Acta neuroveg.*, **22**, p. 192-211.

Gardiner (J. E.), Hellmann (K.) et Thompson (J. W.), 1962. — The nature of the

innervation of the smooth muscle, harderian gland and blood vessels of the cat's nictitating membrane. *J. Physiol.*, **163**, p. 436-456.

Gaskell (W. H.), 1916. — *The involuntary nervous system*. London, Longmans, éd.

Gasser (H. S.), 1952. — Discussion in : The hypothesis of saltatory conduction. *Cold Spring Harb. Symp. on Quant. Biol.*, **17**, p. 32-36. — 1955. Properties of dorsal root unmedullated fibers on the two sides of the ganglion. *J. gen. Physiol.*, **38**, p. 709-728.

Genis Galvez (J. M.) et Clemente (C. D.), 1957. — Analisis comparativo de la inervacion del musclo liso de la membrana nictitante y del musculo ciliar. Estudio experimental tras la extirpacion del ganglio simpatico cervical superior. *Arch. esp. Morfol.*, **13**, p. 159-179.

Gerlach (L.), 1873. — Ueber den Auerbasch'schen Plexus myentericus. *Ber. der Verhandl. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Leipzig*, **25**, p. 1-10.

Gibson (W. C.), 1940. — Degeneration and regeneration of sympathetic synapses. *J. Neurophysiol.*, **3**, p. 237-247.

Glauert (A. M.) et Glauert (R. H.), 1958. — Araldite as an embedding medium for electron microscopy. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **4**, p. 191-194.

Godina (G.), 1951. — Ricerche sulla morfologia dei neuroni viscerali negli animali domestici. *Arch. ital. Anat. Embr.*, **55**, p. 1-32.

Goldfischer (S.), Essner (E.) et Novikoff (A. B.), 1964. — The localization of phosphatase activities at the level of ultrastructure. *J. Histoch. Cytochem.*, **12**, p. 72-95.

Golgi (C.), 1908. — Une méthode pour la prompte et facile démonstration de l'appareil réticulaire interne des cellules. *Arch. ital. Biol.*, **49**, p. 269-274.

Gomori (G.), 1952. — *Microscopic histochemistry*, Univ. Chicago Presse, 273 p.

Good, 1964. — In Discussion. *Progr. in Brain Research*, **8**, p. 142-145.

Gray (E. G.), 1959. — Axo-somatic and axo-dentritic synapses of the cerebral cortex : an electron microscope study. *J. Anat.*, **93**, p. 420-433. — 1961. The granule cells, mossy synapses and Purkinje spine synapses of the cerebellum : light and electron microscope observations. *J. Anat.*, p. 345-356. — 1963. Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord. *Ibidem*, **97**, p. 101-106. — 1964 *a*. Communication et discussion, réunion « The synapse ». *Neurosciences Research Program*, Boston. — 1964 *b*. The fine structure of normal and degenerating synapses in the central nervous system. *Arch. biol. (Liège)*, **75**, p. 285-299.

Gray (E. G.) et Guillery (R. W.), 1961. — The basis for silver staining of synapses of the mammalian spinal cord : a light and electron microscope study. *J. Physiol.*, **157**, p. 581-588. — 1963. A note on the dendritic spine apparatus. *J. Anat.*, **97**, p. 389-392.

Gray (E. G.) et Whittaker (V. P.), 1960. — The isolation of synaptic vesicles from the central nervous system. *J. Physiol.*, **153**, p. 35-37. — 1962. The isolation of nerve endings from brain : an electron-microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. *J. Anat.*, **96**, p. 79-88.

Greving (R.), 1921. — Zur feineren Anatomie der Endgeflechte präganglionären Fasern im ganglion cervicale supremum des Menschen. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **61**, p. 1-18. — 1931. Endgeflechte der präganglionären Fasern. In : L. R. Muller, *Lebensnerven u. Lebenstriebe*, Berlin, Springer, p. 50-56. — 1951. Histologische Studien am Plexus myentericus des Magens. II. Das Problem des Ganglienzellfortsätze. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **115**, p. 541-554. — 1952. Histologische Studien am Plexus myentericus des Magens. III. Ueber die Kontinuität von Ganglienzellen, das Terminalreticulum und das Synapsen-Problem. *Acta neuroveg.*, **3**, p. 507-532.

Greving (R.) et Berg (G.), 1954. — Histologische Studien am Plexus submucosus (Meissner) des Magens von Saügetiere und Mensch. II. Der Plexus muscularis mucosae. *Acta neuroveg.*, **8**, p. 325-339.

Grillo (M. A.) et Palay (S. L.), 1962. — Granule-containing vesicles in the autonomic nervous system. *Vth Internation. Congr. Electron Microscop. Philadelphia*,

11, p. U 1, *New-York, Acad. Press.* — 1963. Ciliated Schwann cells in the autonomic nervous system of the adult rat. *J. Cell Biol.*, **16**, p. 430-436.

Gros (V.) et Schultze (O.), 1918. — Neues zur mikroskopischen Untersuchung des Zentralnervensystems. *Sitzungsb. physikal. med. Gesellsch. Würzburg*, p. 1-5 (cité d'après Romeis, 1948).

Gscheidlen (R.), 1877. — Beiträge zur Lehre von den Nervenendigung in den glatten Muskelfasern. *Arch. f. mikr. Anat.*, **14**, p. 321-332.

Gunn (M.), 1951. — A study of the enteric plexuses in some Amphibians. *Quart. J. micr. Sci.*, **92**, p. 55-77.

Hager (H.) et Tafuri (W. L.), 1959 *a*. — Elektronenoptischer Nachweis sog. neurosekretorischer Elementargranula in marklosen Nervenfasern des Plexus myentericus (Auerbach) des Meerschweinchens. *Naturwiss.*, **46**, p. 332-333. — 1959 *b*. Elektronenoptischer Untersuchungen über die Feinstruktur des Plexus myentericus (Auerbach) im Colon des Meerschweinchens *(Cavia cobaya)*. *Arch. f. Psych. u. Ztschr. f. d. ges. Neurol.*, **199**, p. 437-471.

Hamberger (B.), Norberg (K. A.) et Sjöqvist (F.), 1964. — Evidence for adrenergic nerve terminals and synapses in sympathetic ganglia. *Int. J. Neuropharmacol.*, **2**, p. 279-282.

Hamori (J.) et Szentagothai (J.), 1963. — Some remarks on the ultrastructure of sympathetic ganglion synapses in Mammals. *Acta Biol. Szeged.*, **9**, p. 93-100.

Harting (K.), 1931. — Ueber die feinere Innervation der extrahepatischen Gallenwege. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **12**, p. 518-543.

Heidenhain (M.), 1911. — « *Nervenetze* », in Plasma und Zelle, Lief. II, T. **VIII** der *Handb. der Anatomie des Menschen* von K. von Bardeleben, p. 775 et seq., Iéna, G. Fisher édit.

Held (H.), 1905. — Zur Kenntnis einer neurofibrillären Continuität im Centralnervensystem der Wirbelthiere. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt.*, p. 55-78. — 1927. Das Grundnetz der grauen Hirnsubstanz. *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.*, **65**, p. 68-86.

Hénoque (A.), 1870. — Du mode de distribution et de la terminaison des nerfs dans les muscles lisses. *Thèse Méd., Paris*, 108 p.

Hertting (G.) et Axelrod (J.), 1961. — Fate of tritiated noradrenaline at the sympathetic nerve-endings. *Nature*, **192**, p. 172-173.

Hertz (H.), 1869. — Zur Struktur der glatten Muskelfasern und ihre Nervenendigungen in einem weichen Uterus Myom. *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.*, **46**, p. 235-242.

Herzog (E.), 1954 *a*. — Ueber die periphere glia in den sympathischen Ganglien. *Ztsch. f. Zellforsch.*, **40**, p. 199-206. — 1954 *b*. Bedeutung und Kritik des nervösen, vegetativen Terminalretikulums (Stöhr). *Acta neuroveg.*, **10**, p. 110-135.

Herzog (E.) et Gunther (B.), 1941. — Beitrag zum Problem der Synapsen und der Scheidenzellen in den sympathischen Ganglien (zugleich eine Kritik der Stöhrschen syncitialen Theorie). *Ztschr. f. Zellforsch.*, **31**, p. 461-490.

Hill (C. J.), 1927. — A contribution to our knowledge of the enteric plexuses. *Phil. Trans. Roy. Soc., Ser. B.*, **215**, p. 355-387.

Hillarp (N. A.), 1946. — Structure of the synapse and the peripheral innervation apparatus of the autonomic nervous system. *Acta anatom.*, suppl. **IV**, 153 p. — 1949. The functional organization of the peripheral autonomic innervation. *Acta physiol. scand.*, **17**, p. 120-129. — 1959 *a*. The construction and functional organization of the autonomic innervation apparatus. *Ibidem*, **46**, suppl. **157**, 38 p. — 1959 *b*. On the histochemical demonstration of adrenergic nerves with the osmic acid-sodium iodide technique. *Acta anatom.*, **39**, p. 379-384.

Holmstedt (B.), 1957 *a*. — A modification of the thiocholine method for the determination of cholinesterase. I. Biochemical evaluation of selective inhibitors. *Acta physiol. scand.*, **40**, p. 322-330. — 1957 *b*. A modification of the thiocholine method for the determination of cholinesterase. II. Histochemical application. *Ibidem*, **40**, p. 331-337.

Holmstedt (B.) et Sjöqvist (F.), 1959. — Distribution of acetocholinesterase in

the ganglion cells of various sympathetic ganglia. *Acta physiol. scand.*, **47**, p. 284-296.

Holt (S. J.), 1956. — The value of fundamental studies of staining reactions in enzyme histochemistry, with reference to indoxyl methods for esterases. *J. Histochem. Cytochem.*, **4**, p. 541-552.

Honjin (R.), 1956 *a*. — On the nerve supply of the lung of the mouse, with special reference to the structure of the peripheral vegetative nervous system. *J. comp. Neurol.*, **105**, p. 587-625. — 1956 *b*. The innervation of the pancreas of the mouse, with special reference to the structure of the peripheral extension of the vegetative nervous system. *Ibidem*, **104**, p. 331-362.

Huber (G. C.), 1897. — Four lectures on the sympathetic nervous system. *J. comp. Neurol.*, **7**, p. 73-145. — 1900. A contribution on the minute anatomy of the sympathetic ganglia of the different classes of vertebrates. *J. Morphol.*, **16**, p. 27-90. — 1913 *a*. The morphology of the sympathetic system. *Folia neurobiol.*, **7**, p. 616-639. — 1913 *b*. The morphology of the sympathetic system. *XVIIth Intern. Congress Med., London*, **1**, p. 211-237.

Iljina (W. J.) et Lawrentjew (B. J.), 1932. — Zur Lehre von der Cytoarchitektonik des peripherischen autonomen Nervensystem. III. Ganglion des Rektums und ihre Beziehungen zu den sakralen Parasympathicus. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **30**, p. 530-542.

Ishikawa (T.), 1962. — Fine structure of the human ciliary muscle. *Anat. Rec.*, **142**, p. 352.

Isidor (P.), 1950. — Note préliminaire sur la structure de l'appareil sympathique terminal (territoire d'action efficace) de la paroi utérine dans l'espèce humaine. *Bull. Hist. appl.*, **27**, p. 157-162. — 1952. Recherches sur l'innervation végétative intramurale de l'utérus de la Brebis. *Rev. can. Biol.*, **11**, p. 195-220. — 1962 (paru 1964). L'appareil neuro-végétatif intramural de la langue du Chat nouveau-né. *Acta neuroveg.*, **26**, p. 249-260.

Ivanova (T. S.), 1955 (en russe). — Sur les terminaisons sensorielles de l'intestin grêle de l'Homme. *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, **105**, p. 603-605. — 1957 *a*. Ueber den Bau der Nervenzellen vom Typus II nach Dogiel. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **63**, p. 523-528. — 1957 *b* (en russe). Eléments sensoriels de l'intestin grêle. *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, **114**, p. 896-898. — 1961 (en russe). Sur l'innervation afférente des plexus végétatifs. *Ibidem*, **137**, p. 701-703.

Iwanow (I. F.) et Radostina (T. N.), 1932. — Sur la morphologie du système nerveux autonome du tube digestif chez certains Mammifères et quelques Oiseaux. *Trav. Lab. Rech. biol. Univ. Madrid*, **28**, p. 303-329.

Jabonero (V.), 1948 *a*. — Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. Structure des fibres nerveuses. *Acta anatom.*, **6**, p. 14-54. — 1948 *b*. Morfologia del territorio de accion efficaz del sistema neurovegetativo periferico. II. Tejido conductor, celulas intersticiales y sistema de las fibras protoplasmicas. *Trab. Inst. Nac. Cienc. Med.*, **11**, p. 213-241. — 1949. Les deux territoires, neuronal et syncytial, du système neurovégétatif périphérique, leur texture et leurs synapses. *Bull. Ass. Anatom.*, 36e réunion, Lyon, p. 389-396. — 1951 *a*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. III. Innervation de l'estomac humain. *Acta anatom.*, **11**, p. 490-532. — 1951 *b*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. IV. Innervation intramurale de la vésicule biliaire humaine. *Ibidem*, **13**, p. 171-192. — 1952 *a*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. V. Innervation de l'œsophage humain. Nouveaux faits concernant la constitution du S. N. V. et de ses synapses. *Ibidem*, **15**, p. 105-142. — 1952 *b*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. VI. Les synapses. *Ibidem*, **15**, p. 329-392. — 1952 *c*. Die interstitiellen Zellen des vegetativen Nervensystems und ihre vermutliche Analogie zu anderen Elementen. I. Einleitung und erster Teil. *Acta neuroveg.*, **5**, p. 1-24. — 1953 *a*. Ein neue Technik zur Färbung peripherer nervöse Elemente. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **59**, p. 562-582. — 1953 *b*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. VII. Le syncytium nerveux intramural de l'utérus humain. *Acta anatom.*, **18**, p. 295-325. — 1953 *c*. Die interstitiellen Zellen des

vegetativen Nervensystems und ihre vermutliche Analogie zu anderen Elementen. II. *Acta neuroveg.*, **5**, p. 266-280. — 1954 *a*. Le syncytium nerveux distal des voies végétatives efférentes. *Ibidem*, **8**, p. 291-324. — 1954 *b*. Etudes sur le système neurovégétatif périphérique. VIII. Innervation efférente de la musculature lisse. *Ibidem*, **10**, p. 136-168. — 1955 *a*. Etudes sur les synapses du système neurovégétatif périphérique. I. Les synapses dans les ganglions sympathiques humains. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **61**, p. 360-419. — 1955 *b*. Etudes sur les synapses du système neurovégétatif périphérique. II. Les synapses interneuronales dans les ganglions intramuraux du tube digestif. *Ibidem*, **61**, p. 549-589. — 1955 *c*. Die anatomischen Gründlagen der peripheren Neurosekretion. *Acta neuroveg.*, suppl. **VI**, p. 159-302. — 1956. Studien über die Synapsen des peripheren vegetativen Nervensystems. III. Das distale nervöse Synzytium und die plexiforme Synapse auf Distanz. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **62**, p. 406-450. — 1958. Die plexiforme Synapse auf Distanz und die Bedeutung der sogenannten interkalären Zellen. *Acta neuroveg.*, **19**, p. 276-302. — 1959. Ueber die feinere Innervation der menschlichen Gallenblase. *Ibidem*, **20**, p. 109-154. — 1960. El problema de las neuronas simpaticas intersticiales de Cajal y el modo de terminar las vias vegetativas eferentes. *Trab. Inst. Cajal Invest. biol.*, **52**, p. 21-79. — 1962 *a*. Nuevas observaciones sobre la fina inervacion del esofago. *Ibidem*, **54**, p. 37-92. — 1962 *b*. Réponse à Botar : La question du « Terminalreticulum », du « plexus sympathique fondamental », de la « formation végétative terminale » et de la terminaison des fibres végétatives pré- et postganglionnaires. *Ibidem*, **54**, p. 337-377. — 1962 *c* (paru 1964). Ueber die Brauchbarkeit der Osmiumtetroxyd-Zinkjodid Methode fur Analyse der vegetativen Peripherie. *Acta neuroveg.*, **26**, p. 184-210.

Jabonero (V.), Fabra (L.), Moya (J.) et Jabonero (R. M.), 1961. — Resultados del metodo acido osmico-yoduro de cinc para la demonstracion de los elementos nerviosos perifericos. *Trab. Inst. Cajal. Invest. biol.*, **53**, p. 123-170.

Jabonero (V.), Gomez Bosque (P.), Bordallo (F.) et Perez Casas (J.), 1953. — Der anatomische Aufbau der peripheren neurovegetativen Systems. *Acta neuroveg.*, suppl. **IV**, 159 p.

Jabonero (V.), Lopez Prieto (R.), Perez Casas (A.) et Bengoechea (M. E.), 1961. — Neue Beobachtungen über die Endigungsweise der efferenten vegetativen Nervenbahnen. Eine experimentell-morphologische und histochemische Analyse. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **67**, p. 1-103.

Johnson (S. E.), 1925. — Experimental degeneration of the extrinsic nerves of the small intestine in relation to the structure of the myenteric plexus. *J. comp. Neurol.*, **38**, p. 299-314.

Joris (H.), 1906. — L'innervation des muscles lisses dans les parois vésicales. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, **20**, p. 371-386.

Juschtschenko (A.), 1897. — Zur Frage über den Bau der sympathischen Knoten bei Säugetieren und Menschen. *Arch. f. mikr. Anat.*, **49**, p. 585-606.

Karnovsky (M. J.), 1961. — Simple methods for « staining with lead » at high pH in electron microscopy. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **11**, p. 729-732. — 1964. The localization of cholinesterase activity in rat cardiac muscle by electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **23**, p. 217-232.

Kirsche (W.), 1954 *a*. — Zur Morphologie und Funktion von Zellaggregaten im Ganglion stellare des Menschen. *Morphol. Jahrb.*, **94**, p. 151-164. — 1954 *b*. Synaptische Formationen im Ganglion stellare des Menschen. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **60**, p. 399-466. — 1955 *a*. Synaptische Endigungen im Ganglion coeliacum des Menschen. *Ibidem*, **61**, p. 624-640. — 1955 *b*. Messungen an ring- und kugelförmigen Endapparaten im Ganglion stellare des Menschen. *Ibidem*, **61**, p. 541-548. — 1955 *c*. Beitrag zur Morphologie der synaptischen Endigungen im Ganglion stellare und Ganglion coeliacum des Menschen. *Progr. in Neurobiol.*, **1**, p. 63-72. — 1958. Synaptische Formationen in den Ganglia lumbalia des Truncus sympathicus vom Menschen einschliesslich Bemerkungen über den

heutigen Stand der Neuronenlehre. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **64**, p. 707-772. — 1960. Die Neuronentheorie. *Münch. Mediz. Wochenschr.*, **102**, p. 2266-2274.

Kirsche (W.), Winkelmann (E.) et Kirsche (K.), 1959. — Zur Morphologie und Prozentualen Verteilung synaptischer Endapparate im Ganglion stellare. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **49**, p. 699-710.

Kirtisinghe (P.), 1940, — The myenteric nerve-plexus in some lower chordates. *Quart. J. micr. Sci.*, **81**, p. 521-539.

Klebs, 1865. — Die Nerven der organischen Muskelfasern. *Archiv. f. pathol. Anat. u. Physiol. u. f. klin. Med.*, **32**, p. 168-198.

Kleijn (A. de) et Socin (C.), 1915. — Zur näharen Kenntniss des Verlaufs der postganglionären Sympathicusbahnen für Pupillenerweiterung Lidspaltenöffnung und Nickhautreaktion bei der Katze. *Pflug. Arch. f. ges. Physiol.*, **160**, p. 407-415.

Klein (E.), 1873. — Contributions to the anatomy of Auerbach's plexus in the intestine of the frog and toad. *Quart. J. Micr. Sci.*, **13**, p. 377-380.

Knoche (H.), 1952. — Zum Problem der intercalären Zellen. *Acta neuroveg.*, **4**, p. 177-178. — 1954. Untersuchungen über die Endigungsweise cerebrospinaler und vegetativer Nervenfasern. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **40**, p. 161-198. — 1958. Beitrag zum Bau der neurovegetativen Endformation. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **64**, p. 110-118. — 1961 *a*, Bemerkungen zum lichtmikroskopischen Bau der vegetativen Endformation. *Klin. Wschr.*, **39**, p. 460-466. — 1961 *b*. Morphologisch-experimenteller Beitrag zum lichtmikroskopischen Bau des vegetativen Nervensystems. I. Die Endigungsweise der präganglionären Nervenfasern. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **54**, p. 207-237. — 1961 *c*. Morphologisch-experimenteller Beitrag zum lichtmikroskopischen Bau des vegetativen Nervensystems. II. Die Endigungsweise der postganglionären Nervenfasern. *Ibidem*, **55**, p. 514-555.

Koelle (G. B.), 1950. — The histochemical differentiation of types of cholinesterases and their localization in tissues of the cat. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **100**, p. 158-179. — 1951. The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distributions *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **103**, p. 153-171. — 1955. The histochemical identification of acetylcholinesterase in cholinergic, adrenergic and sensory neurones. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **114**, p. 167-184. — 1957. Histochemical demonstration of reversible anticholinesterase action at selective cellular sites *in vivo*. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **120**, p. 488-503. — 1962. A new general concept of the neurohumoral functions of acetylcholine and acetylcholinesterase. *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, p. 65-90. — 1963. Cytological distribution and physiological functions of cholinesterases in *Handb. d. experim. Pharmakol.*, **15**, p. 187-298.

Koelle (G. B.) et Friedenwald (J. S.), 1949. — A histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **70**, p. 617-622.

Koelle (W. A.) et Koelle (G. B.), 1959. — The localisation of external or functional acetylcholinesterase at the synapses of autonomic ganglia. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **126**, p. 1-8.

Koenig (H.), 1964. — Observations non publiées.

Kohn (A.), 1907. — Ueber die Scheidenzellen (Randzellen) peripherer Ganglienzellen. *Anat. Anz.*, **80**, p. 154-159.

Kölliker (A.), 1862. — Ueber die letzten Endigungen der Nerven in den Muskeln des Frosches. *Würzburg. naturwiss. Ztschr.*, **3**. p. 1-5. — 1894. Ueber die feinere Anatomie und die physiologische Bedeutung des sympatischer Nervensystem. *Wiener Klin. Wochensch.*, **7**, p. 747-751 et p. 773-776.

Kolossow (N. G.), 1933. — Observations concernant l'innervation de la voie digestive chez les Ruminants. *Trav. Lab. Rech. biol. Univ. Madrid*, **28**, p. 345-368. — 1954 (en russe). *Innervation des organes internes et du système cardio-vasculaire*. Ed. Acad. Sci. U. R. S. S., 265 p. — 1956 (en russe). Innervation de l'intestin humain. *Vest. univ. Leningrad, ser. Biol.*, **3**, n° 9. — 1957 (en russe). Sur les éléments afférents de l'estomac et de l'intestin de l'Homme. In : *Problèmes de la physiologie du système nerveux central*. Ed. Acad. Sci. U. R. S. S. — 1958 *a* (en

russe). A propos des cellules interstitielles de Cajal. *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, **118**, p. 592-594. — 1958 *b* (en russe). Nouvelles observations sur le système nerveux de l'intestin. *Vest. univ. Leningrad, ser. Biol.*, **2**, n° 9. — 1959. Weitere Beobachtungen an Nervensystem des Darmes. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **65**, p. 557-573. — 1960 (en russe). Appareils afférents dans les ganglions du système nerveux végétatif. *Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R.*, **133**, p. 686-689. — 1961 (en russe). Sur la morphologie des liaisons interneuronales. *Morphologie des liaisons interneuronales*. Ed. Acad. Sci. U. R. S. S., p. 4-19. — 1962 (en russe). *Innervation du tube digestif humain*. Ed. Acad. Sci. U. R. S. S., 136 p.

Kolossow (N. G.) et Iwanow (J. F.), 1930. — Zur Frage der Innervation des Verdauungstraktes einiger Fische *(Acipenser ruthenus, Silurus glanis)*. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **22**, p. 533-556.

Kolossow (N. G.) et Polykarpowa (G. A.), 1935. — Experimentell-morphologische Untersuchung der autonomen Innervation des Rectums. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **104**, p. 716-738.

Kolossow (N. G.) et Sabussow (G. H.), 1928. — Die sympathische Innervation des Verdauungstraktes der Sumpfschildkröte (*Emys europeal* L.). *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **15**, p. 157-190. — 1932. Zur Frage über den Bau des autonomen Nervensystems. *Anat. Anz.*, **74**, p. 417-424.

Kolossow (N. G.), Sabussow (G. H.) et Iwanow (J. F.), 1932. — Zur Innervation der Verdauungskanales der Vögel. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **30**, p. 257-294.

Koppen (K.), 1950. — Histologische Untersuchungsergebnisse von der Nervenversorgung des Uterus. *Arch. f. Gynäk.*, **177**, p. 354-391.

Koslowsky (J. J.), 1902. — Zur Frage über die Nerven der Speiseröhre bei den Saügethieren. *Trav. Soc. Imp. Nat. St. Petersbourg*, **32**, p. 51-57.

Krapp (J.), 1962. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Innervation von Iris und Corpus ciliare des Hauskatze unter besonderer Berucksichtigung der Muskulatur. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **68**, p. 418-447.

Krause (W.), 1870. — Die Nervenendigungen in der glatten Muskeln. *Arch. f. Anat. Physiol. u. wiss. Med.*, p. 1-8.

Krümmel (H.), 1938. — Die Nerven des menschlichen Ciliarkörpers. Ein Beitrag zur Neurohistologie der glatten Muskulatur. *Graëfes Arch. f. Ophtal.*, **138**, p. 845-865.

Kuntz (A.), 1913. — On the innervation of the digestive tube. *J. comp. Neurol.*, **23**, p. 173-192. — 1922. On the occurrence of reflex arcs in the myenteric and submucous plexus. *Anat. Rec.*, **23**, p. 193-210.

Kuntz (A.) et Napolitano (L. M.), 1956. — Autonomic neuro-effector formations. *J. comp. Neurol.*, **104**, p. 17-31.

Kuntz (A.), Richins (C. A.) et Casey (E. J.), 1946. — Reflex control of the ciliary muscle. *J. Neurophysiol.*, **9**, p. 445-451.

Laidlaw (G. F.), 1929. — Méthode d'imprégnation à l'argent pour le névrilemme et pour les autres tissus. *C. R. Soc. Biol.*, **101**, p. 278-279.

Landau (E.), 1948. — *Les voies de l'influx nerveux*. Lausanne, F. Rouge et C^ie^, 120 p.

Lane (B. P.) et Rhodin (J.), 1964. — Cellular interrelationships and electrical activity in two types of smooth muscle. *J. Ultr. Research*, **10**, p. 470-488.

Langley (J. N.), 1898. — On the union of cranial autonomic (visceral) fibres with the nerve cells of the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, **23**, p. 240-270. — 1903. The autonomic nervous system. *Brain*, **26**, p. 1-26. — 1905. *Adresse aux étudiants en médecine et phil. nat. d'Amsterdam* (cité d'après Langley, 1923). — 1922. Connections of the enteric nerve cells. *J. Physiol.*, **56**, 39 P. — 1923. *Le système nerveux autonome sympathique et parasympathique* (trad. M. Tiffeneau), Paris, Vigot, Ed.

Langworthy (O. R.) et Murphy (E. L.), 1939. — Nerve endings in the urinary bladder. *J. comp. Neurol.*, **71**, 487-510.

La Villa (J.), 1897. — Estructura de los ganglios intestinales. *Rev. trim. micrograf.*, **2**, p. 187-192 et **3** (1898), p. 1-13.

Lawrentjew (B. J.), 1926 *a*. — Uber die nervöse Natur und das Vorkommen der sogenannten interstitiellen Zellen (Cajal, Dogiel) in der glatten Muskulatur. *Proc. kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, **28**, p. 977-983. — 1926 *b*. Ueber die Verbreitung der nervosen Elemente (einschliesslich der « interstitiellen Zellen » Cajals) in der glatten Muskulatur, ihre Endigungsweise in den glatten Muskelzellen. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **6**, p. 467-488. — 1929. Experimentell-morphologische Studien über den feineren Bau des autonomen Nervensystems. II. Ueber den Aufbau der Ganglion der Speiseröhre nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen und die Verteilung zweier Arten von Nervenzellen in der autonomen Nervensystem. *Ibidem*, **18**, p. 233-262.

Lawrentjew (B. J.) et Borowskaja (A. J.), 1936. — Die Degeneration der postganglionaren Fasern des autonomen Nervensystem und der Endigungen. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **23**, p. 761-778.

Leeuwe (H.), 1937. — *Over die interstitieele cel (Cajal)*. Utrecht, Drukmerij Firma Schotanus et Jons ed; 121 p.

Lehrer (G. M.) et Ornstein (L.), 1959 — A diazo-coupling method for the electron microscopic localization of cholinesterase. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **6**, p. 399-404.

Lenhossek (M. von), 1894. — Ueber das Ganglion sphenopalatinum und den Bau der sympathischen Ganglion. *Beitrage zur Histologie des Nervensystems und der Sinnesorgane*. Wiesbaden (cité d'après Carpenter, 1912). — 1910. Ueber das Ganglion ciliare. *Verh. anat. Gesellsch.*, **24**, p. 137-143. — 1911. Das Ganglion ciliare der Vögel. *Arch. f. mikr. Anat.*, **76**, p. 745-769. — 1912. Das Ciliarganglion der Reptilien. *Arch. f. mikr. Anat.*, **80**, p. 89-116.

Li (Pei-Lin), 1939-1940. — The intramural nervous system of the small intestine with special reference to the innervation of the inner of its circular muscle. *J. Anat.*, **74**, p. 348-359.

Liebecq-Hutter (S.) et Bacq (Z. M.), 1958. — Disparition de la 5-hydroxytryptamine dans les granulations des glandes de la peau de *Discoglossus pictus* et de *Rana temporaria* après injection de réserpine. *Experientia*, **14**, p. 180.

Llombart (A.), 1934. — Una nueva aplicacion del carbonato de plata Rio-Hortega para la tincion de terminaciones nerviosas. *Rev. esp. Biol.*, **3**, p. 57-65.

Llombart (A.) et Jabonero (V.), 1946. — Estudio sobre la morfologia de las fibras neurovegetativas. *Arch. Histol. norm. patol.*, **3**, p. 13-38.

Lorenzo (A. J. de), 1959. — The fine structure of synapses. *Biol. Bull.*, **117**, p. 390. — 1960. The fine structure of synapses in the ciliary ganglion of the chick. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **7**, p. 31-36.

Lowit, 1875. — Die Nerven der glatten Muskulatur. *Sitzungb. Akad. d. Wissensch. zu Wien*, Abt. III, **71**, p. 355-376.

Luft (J. H.), 1956. — Permanganate : a new fixative for electron microspy. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **2**, p. 799-802. — 1961. Improvements in epoxy resin embedding methods. *Ibidem*, **9**, p. 409-414.

Lustig (A.), 1881. — Ueber die Nervenendigung in den glatten Muskelfasern. *Sitzungsb. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. zu Wien Abt. III*, **83**, p. 186-194.

Maillet (M.), 1959. — Modifications de la technique de Champy au tétraoxyde d'osmium-iodure de potassium. Résultats de son application à l'étude des fibres nerveuses *C. R. Soc. Biol.*, **153**, p. 939-940. — 1963. Le réactif au tétraoxyde d'osmium-iodure de zinc. *Rev. med. Tours*, **4**, p. 247-268.

Majorow (V. N.), 1957. — Lebendbeobachtungen interneuronalen Verbindungen und Rezeptoren in der Harnblase. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **63**, p. 442-449. — 1959. Ueber den Aufbau der lebenden perizellulären Apparate. *Ibidem*, **65**, p. 547-556. — 1960 *a*. Neue Angaben über den Aufbau der lebenden und absterbenden Neurone sowie der interneuronalen Verbindungen. *Ibidem*, **66**, p. 225-235. 1960 *b*. Ueber die Dynamik der lebenden interneuronalen Verbindungen (Synapsen) unter experimentellen Bedingungen. *Ibidem*, **66**, p. 266-289. — 1961 (en russe). Sur la structure de l'appareil péricellulaire dans sa phase incolore (sur le principe des observations vitales). *Morphologie des liaisons interneuronales*. Ed. Acad.

Sci. U. R. S. S., p. 96-101. — 1962 (en russe). Sur la dynamique des changements structuraux dans les liaisons interneuronales (synapses), dans des conditions expérimentales. *Trud. Inst. Physiol. Pavlov*, **10**, p. 346-361. — 1963. Lebendbeobachtungen über die Struktur des perizellularen Apparates in der argentophoben (farblosen) Phase. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **69**, p. 533-568.

Malmgren (H.) et Sylven (B.), 1955. — On the chemistry of the thiocholine method of Koelle. *J. Histochem. Cytochem.*, **3**, p. 441-445.

Mark (J. S. T.), 1956. — An electron microscope study of uterine smooth muscle. *Anat. Rec.*, **125**, p. 473-494.

Martin (A. R.) et Pilar (G.), 1963 *a*. — Dual mode of synaptic transmission in the avian ciliary ganglion. *J. Physiol.*, **168**, p. 443-463. — 1963 *b*. Transmission through the ciliary ganglion of the chick. *J. Physiol.*, **168**, p. 464-475.

Merrillees (N. C.), Burnstock (G.) et Holman (M. E.), 1963. — Correlation of fine structure and physiology of the innervation of smooth muscle in the guinea pig vas deferens. *J. Cell Biol.*, **19**, p. 529-550.

Meyling (H. A.), 1938. — Bau und Innervation von Glomus caroticum und Sinus caroticus. *Acta neerl. Morphol. norm. et patol.*, **1**, p. 193-288. — 1953. Structure and significance of the peripheral extension of the autonomic nervous system. *J. comp. Neurol.*, **99**, p. 485-543. — 1955. Das periphere Nervennetz und sein Zusammenhang mit den ortho- und parasympathischen Nervenfasern. *Acta neuroveg.*, suppl. **VI**, p. 35-63.

Michailow (S.), 1908. — Mikroskopische Struktur der Ganglien des Plexus solaris und anderer Ganglien des Grenzstranges des N. sympathicus. *Anat. Anz.*, **33**, p. 581-590. — 1911. Der Bau der zentralen sympathischen Ganglien. *Int. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, **28**, p. 26-115.

Milochin (A. A.), 1959. — Ueber synaptische Verbindungen im Darmplexus der Cyclostomen. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **66**, p. 45-52. — 1961 (en russe). *Morphologie des liaisons synaptiques dans le système nerveux intestinal des Cyclostomes* (Moskva Léningrad Izdat., Akad. Nauk S. S. S. R.). — 1963 (en russe). *Intérocepteurs du tube digestif de quelques Vertébrés inférieurs*. Izdat Akad. Nauk S. S. S. R. Moscou Lénin., 98 p.

Michel (J.), 1894. — Ueber die feinere Anatomie des Ganglion ciliare. *Trans. VIIIth Int. Opht. Congr. Edinburgh*, p. 195-197.

Miller (F.), 1962. — Acid phosphatase localization in renal protein absorption droplets. *Vth International Congr. electr. Microsc., Philadelphia*, p. Q2.

Minker (E.) et Koltai (M.), 1962. — Synaptische Formationen im Ganglion cervicale superius der Katze. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **68**, p. 261-270.

Monti (R.), 1898. — *Ricerche anatomo-comparative sulla minuta innervazione degli organi trofici nei Cranioti inferiori*. Torino, Rosenberg e Selbir éd., 147 p.

Morin (G.), 1929. — Sur la disposition du collagène dans le plexus d'Auerbach. Capsules périganglionnaires et capsules périneuronales. *Bull. Hist. appl.*, **6**, p. 400-411.

Muller (E.), 1892. — Zur Kenntniss des Ausbreitung und Endigungsweise der Magendarm und der Pancreas Nerven. *Arch. f. mikr. Anat.*, **40**, p. 390-409.

Muller (R.), 1908. — Ueber die Nervenversorgung des Magendarmkanals beim Frosch durch Nervennetz. *Arch. f. d. ges. Phys.*, **123**, p. 387-405.

Muscholl (E.) et Vogt (M.), 1958. — The action of reserpine on the peripheral sympathetic system. *J. Physiol.*, **141**, p. 132-155.

Nagai (T.) et Prosser (C. L.), 1963 *a*. — Patterns of conduction in smooth muscle. *J. Physiol.*, **204**, p. 910-914. — 1963 *b*. Electrical parameters of smooth muscle cells. *Ibidem*, **204**, p. 915-924.

Nageotte (J.), 1911 *a*. — Le syncytium de Schwann et les gaines de la fibre à myéline dans les phases avancées de la dégénération wallérienne. *C. R. Soc. Biol.*, **70**, p. 861-865. — 1911 *b*. Le réseau syncytial et la gaine de Schwann dans les fibres de Remak (fibres amyéliniques composées). *Ibidem*, **70**, p. 917-921. — 1911 *c*. Syncytium de Schwann en forme de cellules névrogliques, dans les plexus de la cornée. *Ibidem*, **70**, p. 967-971. — 1922. *L'organisation de la matière*

dans ses rapports avec la vie. 560 p., Paris, Alcan, édit. — 1938-1939. Considérations sur la théorie du neurone, à propos de travaux récents. *Anat. Anz.*, **57**, p. 49-53.

Nageotte (J.) et Guyon (L.), 1930. — Reticulin. *Amer. J. Pathol.*, **6**, p. 631-653.

Nemetschek-Gansler (H.), 1962 (paru 1964). — Zur Ultrastruktur des peripheren vegetativen Nervensystems. *Acta neuroveg.*, **26**, p. 377-381.

Nemiloff (A.), 1902. — Zur Frage der Nerven des Darmcanals bei den Amphibien. *Trav. Soc. Imp. Natur. Petersbourg*, **32**, p. 59-88.

Nonidez (J. F.), 1936. — The nervous « terminal reticulum ». A critique. I. Observations on the innervation of the blood vessels. *Anat. Anz.*, **82**, p. 348-366. — 1937 *a*. The nervous « terminal reticulum ». A critique. II. Observations on the thyroid and the liver. *Ibidem*, **84**, p. 1-13. — 1937 *b*. The nervous « Terminalreticulum ». A critique. III. Observations on the autonomic ganglia and nerves with special reference to the problem of the neuro-neuronal synapse. Concluding remarks. *Ibidem*, **84**, p. 315-330. — 1944. The present status of the neurone theory. *Biol. Rev.*, **19**, p. 30-40. — 1946. Afferent nerve endings in the ganglia of the intramuscular plexus of the dog's œsophagus. *J. comp. Neur.*, **85**, p. 177-190.

Norberg (K. A.) et Hamberger (B.), 1964. — The sympathetic adrenergic neuron. *Acta physiol. scand.*, **63**, suppl. 238, 42 p.

Novikoff (A.), 1964. — GERL, its form and function in neurons of rat spinal ganglia. *Biol. Bull.*, **127**, p. 358.

Novikoff (A. B.), Essner (E.), Goldfischer (S.) et Heuss (M.), 1962. — Nucleosidephosphatase activities of cytomembranes. In : *Symp. Int. Soc. Cell Biol.* I. *The interpretation of ultrastructure*, p. 149-192.

Obregia (A.), 1891. — Ueber die Nervenendigungen in den glatten Muskelfasern des Darms beim Hunde. *Verhand d. X. Int. Med. Congr. Berlin*, **12**, Abt. 1, p. 148-150.

Okamura (Ch.), 1930. — Zur Vervollkommung des Nervenapparates in der Wand des Verdauungstraktus. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **31**, p. 627-632. — 1934. Ueber die Darstellung des Nervenapparates in der Magen-Darmwand mittels der Vergoldungsmethode. *Ibidem*, **35**, p. 218-253.

Oosaki (T.) et Ishii (S.), 1964. — Junctional structure of smooth muscle cells. The ultrastructure of the regions of junction between smooth muscle cells in Rat small intestine. *J. Ultr. Research*, **10**, p. 567-577.

Oshima, 1929. — Ueber die Innervation des Darmes. *Ztschr. f. Anat. u. Entwickl.*, **90**, p. 725-767.

Ottaviani (G.), 1937. — Osservazioni istoanatomiche e sperimentali sulla innervazione dell'esofago di alcuni mammiferi. *Ztschr. f Zellforsch.*, **27**, p. 393-429. — 1940. Histologisch-anatomische Untersuchungen über die Innervation des Mastdarmes (Intestinum terminale-Rectum). *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **47**, p. 151-182.

Ottaviani (G.) et Bonivento (E.), 1936. — Contributo istoanatomici alla innervazione della tonaca muscalore dell'intestino di Tinca vulgaris. *Atti. Soc. med.-chir. Padova*, **14**, 94-129.

Ottaviani (G.) et Cavazzana (P.), 1939. — Osservazioni sui rapporte fra cellule interstiziali (di Cajal) e reticolo espansionale metasimpatico dell'intestino tenue. *Monit. zool. ital.*, **49**, p. 187-189. — 1940. Osservazioni sulle cellule interstiziali di Cajal. *Arch. ital. Anat. Embryol.*, **43**, p. 75-89.

Ottaviani (G.), Castelli (C. A.) et Satta (M.), 1962 (paru 1964). — Osservazioni sopra le cellule interstiziali di Cajal. *Acta neuroveg.*, **26**, p. 172-183.

Palade (G. E.), 1952. — A study of fixation for electron microscopy. *J. exp. Med.*, **95**, p. 285-298.

Palade (G. E.) et Palay (S. L.), 1954. — Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anat. Rec.*, **118**, p. 335-336.

Palay (S. L.), 1955. — An electron-microscope study of the neurohypophysis in normal hydrated and dehydrated rats. *Anat. Rec.*, **121**, p. 348. — 1956. Synapses

in the central nervous system. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **2**, p. 193-202. — 1957. The fine structure of neurohypophysis. *Progr. in Neurobiol.* II. Ultrastructure and cellular chemistry of neural tissue (S. Korey et J. L. Numberger (édit.). — 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. *Exp. Cell Research*, suppl. **V**, p. 275-293. — 1960. The fine structure of secretory neurons in the preoptic nucleus of the goldfish *(Carassius auratus). Anat. Rec.*, **138**, p. 417-443. — 1961. Structural peculiarities of the neurosecretory cells in the preoptic nucleus of the goldfish *Carassius auratus. Ibidem*, **139**, p. 262.

Palay (S. L.), Bairati (A.) et Mac Gee Russell, 1959. — The fine structure of axoplasm. *Anat. Rec.*, **133**, p. 319.

Palay (S. L.) et Palade (G. E.), 1955. — The fine structure of neurons. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **1**, p. 69-88.

Pallie (W. G.), Corner (W.) et Weddell (G.), 1954. — Nerve terminations in the myometrium of the rabbit. *Anat. Rec.*, **118**, p. 789-813.

Palumbi (G.), 1939. — Osservazioni sulla structura dei gangli del simpatico dei Mammiferi. *Ztschr. f. Anat. u. Entwickl.*, **109**, p. 396-422. — 1940 *a*. Differenze structurali fra i vari gangli del simpatico dei Mammiferi. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, **15**, p. 233-234. — 1940 *b*. Nidi cellulari e sinapsi nei gangli dei Mammiferi. *Att. Accad. med. Lomb.*, **39**, p. 1.

Peachey (L. D.), 1958. — Thin sections. I. A study of section thickness and physical distortion produced during microtomy. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **4**, p. 233-242. — 1964. Electron microscopic observations on the accumulation of divalent cations in intramitochondrial granules. *J. Cell Biol.*, **20**, p. 95-111.

Pepler (W. J.) et Pearse (A. G. E.), 1957. — The histochemistry of the esterases of rat brain with special reference to those of the hypothalamic nuclei. *J. Neurochem.*, **1**, p. 193-202.

Pick (J.), 1957. — Sympathectomy in amphibians (Anatomical considerations). *J. comp. Neurol.*, **107**, p. 169-207. — 1963. The submicroscopic organization of the sympathetic ganglion in the frog *(Rana pipiens). J. comp. Neurol.*, **120**, p. 409-462.

Pick (J.), De Lemos (C.) et Gerdin (C.), 1964. — The fine structure of sympathetic neurons in Man. *J. comp. Neurol.*, **122**, p. 19-67.

Pines (J. L.), 1927. — Zur Morphologie des Ganglion ciliare beim Menschen. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **10**, p. 313-380.

Pines (L.) et Pinsky (J.), 1932-1933. — Ueber die Nervenapparate des Corpus ciliare bei Saügetieren. *Anat. Anz.*, **75**, p. 160-168.

Policard (A.), Collet (A.) et Prégermain (S.), 1958. — Etude au microscope électronique de la formation des structures au cours de la lipophanérose. *Bull. Micr. appl.*, **8**, p. 88-92.

Policard (A.), Collet (A.), Martin (J. C.), Prégermain (S.) et Reuet (G.), 1963. — Une infrastructure encore peu connue du cytoplasme : les corps multivésiculaires. *Nouv. Rev. fr. Hématol.*, **3**, p. 421-433.

Prosser (C. L.), 1962. — Conduction in nonstriated muscles. *Physiol. Rev.*, **42**, suppl. V, p. 193-206.

Prosser (C. L.), Burnstock (G.) et Kahn (J.), 1960. — Conduction in smooth muscle : comparative structural properties. *Amer. J. Physiol.*, **199**, p. 545-552.

Prosser (C. L.) et Sperelakis (N.), 1956. — Transmission in ganglion free circular muscle from cat intestine. *Amer. J. Physiol.*, **187**, p. 536-545.

Ranvier (L.), 1878. — *Leçons sur l'histologie du système nerveux faites au collège de France en 1876-1877*. Paris, Savy, édit., 2 vol. — 1880. Leçons d'anatomie générale faites au collège de France en 1877-1878, « *Terminaisons des nerfs dans les muscles lisses* ». Paris, J. B. Baillière, édit., p. 421-516. — 1889. *Traité technique d'histologie*, 2e édit., Paris, Savy, édit., 871 p.

Reil (J. C.), 1807. — Ueber die Eigenschaften des Ganglions-Systems und sein Verhältniss zum Cerebral-systems. *Arch. f. d. Physiol.*, **7**, p. 189-254.

Reiser (K. A.), 1932. — Der Nervenapparate im Processus vermiformis nebst einigen Bemerkungen über seine Veränderungen bei chronischer Appendicitis. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **15**, p. 761-800. — 1933. Ueber die Endausbreitung des vege-

tativen Nervensystems. *Ibidem*, **17**, p. 610-641. — 1935. Ueber die Nerven der Darmmuskulatur. *Ibidem*, **22**, p. 675-693. — 1943. Zur Lehre von Feinbau der nervösen Substanz. *Z. f. ges. Neurol. Psych.*, **175**, p. 485-651. — 1952. Bemerkungen zum Feinbau der vegetativ-nervösen peripherie. *Acta neuroveg.*, **4**, p. 179-187. — 1959. Die Nervenzelle. In : *Handb. d. mikr. Anat. Mensch.*, v. von Mollendorf, IV, **4**, p. 185-514.

Retzius (G.), 1889. — Zur Kenntniss der Ganglienzellen des Sympathicus. *Biol. Fören. Förhandl. Verhand. Biol. Ver. in Stockholm*, **2**, p. 16-25. — 1892. Die motorischen Nervenendigungen in den glatten Muskeln. *Biol. Untersuch.*, **3**, p. 50-52.

Revel (J. P.), Napolitano (L.) et Fawcett (D. W.), 1960. — Identification of glycogen in electron micrographs of thin tissue sections. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **8**, p. 575-589.

Revel (J. P.), Fawcett (D. W.) et Philpot (C. W.), 1963. — Observation on mitochondrial structure. *J. Cell Biol.*, **16**, p. 187-195.

Reynolds (E. S.), 1963. — The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **17**, p. 208-212.

Rhodin (J.), 1962. — Fine structure of vascular walls in Mammals, with special reference to smooth muscle component. *Physiol. Rev.*, **42**, suppl. V, p. 48-81.

Richardson (K. G.), 1957. — Electron microscopic observations on the myenteric plexuses with special reference of smooth muscle innervation. *J. Anat.*, **91**, p. 608. — 1958. Electronmicroscopic observations on Auerbach's plexus in the rabbit, with special reference to the problem of smooth muscle innervation. *Amer. J. Anat.*, **103**, p. 99-135. — 1960. Studies on the structure of autonomic nerves in the small intestine correlating the silver-impregnated image in light microscope with the permanganate-fixed ultrastructure in electron microscopy. *J. Anat.*, **94**, p. 457-472. — 1962. The fine structure of autonomic nerve endings in smooth muscle of the rat vas deferens. *J. Anat.*, **96**, p. 427-442. — 1964. The fine structure of the albino rabbit iris, with special reference to the identification of adrenergic and cholinergic nerves and nerve endings in its intrinsic muscles. *Amer. J. Anat.*, **114**, p. 173-205.

Riegele (L.), 1932. — Beitrag zur Kenntniss des Scheidenplasmodiums im autonomen Nervensystem. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **15**, p. 374-398.

Rio Hortega (P. del), 1919. — Coloracion rapida de tejidos normales y patologicos con carbonato de plata ammoniacal. *Trab. Lab. Inv. biol. Univ. Madrid*, **17**, p. 229-235. — 1942-1943. El metodo del carbonato argentico. Revision general de sus tecnicas y applicaciones en histologia normal y patologica. *Arch. Histol. norm. patol.*, **1**, p. 165-205 et p. 329-361 ; **2**, p. 231-244 et p. 577-604.

Rio Hortega (P. del) et Prado (M.), 1942. — Investigaciones sobre la neuroglia de los ganglions simpaticos. *Arch. Histol. norm. patol.*, **1**, p. 83-138.

Robertis (E. de), 1955. — Submicroscopic organization of some synaptic regions. *Acta neurol. latino.-amer.*, **1**, p. 3-15. — 1958. Submicroscopic morphology and function of the synapse. *Exp. Cell Res., suppl.* **V**, p. 347-369. — 1959. Submicroscopic morphology of the synapse. *Intern. Rev. Cytol.*, **8**, p. 61-96. — 1964. *Histophysiology of synapses and neurosecretion*. Pergamon Press, 244 p.

Robertis (E. de) et Bennett (H. S.), 1954 *a*. — Submicroscopic vesicular component in the synapse. *Fed. Proc.*, **13**, p. 35. — 1954 *b*. A submicroscopic vesicular component of Schwann cells and nerve satellite cell. *Exp. Cell Res.*, **66**, p. 543-545. — 1955. Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **1**, p. 47-58. — 1956-1957. Un composant submicroscopique vésiculaire des cellules de Schwann et des cellules satellites des ganglions. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 1654-1655.

Robertis (E. de) et Pellegrino de Iraldi (A.), 1961. — Plurivesicular secretory processes and nerve endings in the pineal gland of the rat. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **10**, p. 361-372.

Robertis (E. de), Pellegrino de Iraldi (A.), Rodriguez de Lorez Arnaiz (G.) et

Salganicoff (L.), 1961. — Electron microscope observations on nerve endings isolated from rat brain. *Anat. Rec.*, **139**, p. 220-221.

Robertis (E. de), Rodriguez de Lorez Arnaiz (G.), Pellegrino de Iraldi (A.) et Zieher (L. M.), 1963. — Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings. *J. Neurochem.*, **10**, p. 225-235.

Robertis (E. de) et Vaz Ferreira (A.), 1957. — Electron microscope study of the excretion of cathecol-containing droplets in the adrenal medulla. *Exp. Cell Res.*, **12**, p. 568-574.

Robertson (J. D.), 1956. — Some features of the ultrastructure of reptilian skeletal muscle. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **2**, p. 369-380. — 1957. New observations on the ultrastructure of the membranes of frog peripheral nerve fibers. *J. bioph. biochem. Cyt.*, **3**, p. 1043-1047. — 1958. Structural alterations in nerve fibers produced by hypotonic and hypertonic solutions. *Ibidem*, **4**, p. 349-364. — 1959. The ultrastructure of cell membranes and their derivatives. *Bioch. Soc. Symp., Cambridge*, **16**, p. 3-43. — 1964. Unit-membrane : a review with recent new studies of experimental alterations and a new subunit structure in synaptic membrane. In : *Cellular membranes in Development*, p. 1-81, Acad. Press., N.-Y.

Robertson (J. P.), Bodenheimer (T. S.) et Stage (D. E.), 1964. — The ultrastructure of Mauthner cell synapses and nodes in goldfish brains. *J. Cell Biol.*, **19**, p. 159-199.

Romeis (B.), 1948. — *Mikroskopische Technik*. 15e ed., Leibnitz Verl., München.

Rosenblueth (A.) et Bard (P.), 1932. — The innervation and functions of the nictitating membrane in the cat. *Amer. J. Physiol.*, **100**, p. 537-544.

Rosenbluth (J.), 1962. — The fine structure of acoustic ganglia in the rat. *J. Cell Biol.*, **12**, p. 329-359.

Rosenbluth (J.) et Palay (S. L.), 1961. — The fine structure of nerve cell bodies and their myelin sheaths in the eight nerve ganglion of the goldfish. *J. Bioph. Bioch. Cyt.*, **9**, p. 853-877.

Rosenbluth (J.) et Wissig (S. L.), 1964. — The distribution of exogenous ferritin in toad spinal ganglia and the mechanism of its uptake by neurons. *J. Cell Biol.*, **23**, p. 307-325.

Rossi (F.), 1939. — Considerazioni sul periterminalreticulum, sul terminalreticulum e su altri aspetti nervose espansionali periferici anche nei reguardi della teoria del neurone. *Rev. Patol. nerv. e ment.*, **53**, p. 216-248.

Sabattini (D. D.), Bensch (K. G.) et Barrnett (R. J.), 1962. — New means of fixation for electron microscopy and histochemistry. *Anat. Rec.*, **142**, p. 274. — 1963. Cytochemistry and electron microscopy. The preservation of cellular ultrastructure and enzymatic activity by aldehyde fixation. *J. Cell Biol.*, **17**, p. 19-58.

Sabussow (G. H.) et Ssuslikow (A. F.), 1937. — Experimentell- morphologische Analyse der autonomen Innervation der Gallenblase der Säugetiere. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **106**, p. 739-748.

Saguchi (S.), 1956. — Studies on the minute innervation of the small intestine of the Mouse. Suppl. to *Cytological and Neurological Studies*, 33 p.

Sala (L.), 1892. — Sur la fine anatomie des ganglions sympathiques. *Arch. ital. Biol.*, **18**, p. 439-458.

Sarter (J.), 1957. — Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Endausbreitung des vegetativen Nervensystem. Neurohistologische Beobachtungen an der Tränendrüse und Papilla Vateri, am Parametrium, Larynx, Megacolon, Colon polyposum und Uterus myomatosus. *Acta anatom.*, **30**, p. 681-705.

Sato (M.), 1955. — Supplementary observation on the histology of the sympathetic trunk ganglion in human adults. *Arch. Hist. Jap.*, **8**, p. 639-656.

Schabadasch (A.), 1930 *a*. — Untersuchungen zur Methodik der Methylenblaufärbung des vegetativen Nervensystems. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **10**, p. 221-243. — 1930 *b*. Zur Theorie und Praxis des Fixierens der Methylenblaufärbung des Nervensystems. *Ibidem*, **10**, p. 245-253. — 1930 *c*. Intramurale Nervengeflechte des

Darmrohres. *Ibidem*, **10**, p. 320-385. — 1934. Studien zur Architektonik des vegetativen Nervensystems. I. Neue intramurale Nervengeflechte der Harnblase und des Harnleiters. *Ibidem*, **21**, p. 657-732.

Scharenberg (K.), 1960. — The structure of the glia and of the synapses in the sympathetic chain of man (A study with silver carbonate). *Ztschr. f. Zellforsch.*, **51**, p. 431-443.

Schimert (J.), 1938. — Die « syncytielle Nature » des vegetativen Nervensystems. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **44**, 85-118.

Schultz (P.), 1895. — Die glatte Musculatur der Wirbeltiere. *Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt.*, p. 517-550.

Sclavunos (G.), 1894. — Ueber die feineren Nerven und ihre Endigungen in den männlichen Genitalien. *Anat. Anz.*, **9**, p. 42-51.

Serebrejakow (P.), 1930. — Studien über den feineren Bau des Perizellulärapparates der Nervenzellen bei Wirbeltieren. I. Zur Morphologie der Perizellulärapparate in der Froschharnblase. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **12**, p. 1-33.

Sherrington, 1906. — *The integrative action of the nervous system.* 2e ed., 1952, p. 433, Cambridge Univ. Pr.

Sihler (Ch.), 1900. — Neue Untersuchungen über die Nerven der Muskeln mit besonderer Berucksichtigung umstrittener Fragen. *Z. f. wiss. Zool.*, **68**, p. 323-378.

Sjöqvist (F.), 1963. — The correlation between the occurrence and localization of acetylcholinesterase-rich cell bodies in the stellate ganglion and the outflow of cholinergic sweat secretory fibres to the paw of the cat. *Acta physiol. scand.*, **57**, p. 339-351.

Sjöstrand (F. S.), 1953. — The ultrastructure of the retinal rod synapses of the guinea pig eye. *J. appl. Phys.*, **24**, p. 1422. — 1954. Synaptic structures of the retina of the mammalian eye. *Proc. IIIe Int. Conf. Electr. Microsc.*, London, p. 428-431.

Sjöstrand (F. S.) et Wetzstein (R.), 1956. — Elektronenmikroskopische Untersuchung der phäochromen (chromaffinen) Granula in der Markzellen der Nebenniere. *Experientia*, **12**, p. 196-199.

Smirnov (G. D.), Davydova (T. V.) et Diachkova (L. N.), 1964. — The ultrastructure of synapses in the brain of certain Vertebrates. *Proc. IIIe Europ. Reg. Conf. Electr. Microscop.*, **11**, p. 285-286.

Smirnow (A.), 1890. — Die struktur der Nervenzellen im Sympathicus der Amphibien. *Arch. f. mikr. Anat.*, **35**, p. 407-424. — 1900. Zur Kenntniss der Morphologie der sympathischen Ganglienzellen beim Frosche. *Anat. Hefte, Abt.* I, **14**, p. 409-432.

Smith (C. A.) et Sjöstrand (F. S.), 1961. — Structure of the nerve endings on the external hair cells of the guinea pig cochlea as studied by serial sections. *J. Ultrastr. Res.*, **5**, p. 523-556.

Snell (R. S.), 1958. — The histochemical appearance of cholinesterase in the superior cervical sympathetic ganglion, and the changes which occur after preganglionic nerve section. *J. Anat.*, **92**, p. 408-418.

Sokolowa (M. L.), 1931. — Zur Lehre von der Cytoarchitektonik des peripherischen autonomen Nervensystems. II. Die Architektur der intramuralen Ganglion des Verdauungstrakts des Rindes. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **23**, p. 552-570.

Sorokin (S.), 1962. — Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. *J. Cell Biol.*, **15**, p. 363-377.

Stefanelli (A.), 1938 *a*. — Considerazioni e riccerche sui Terminalreticolo (Stöhr). *Boll. zool. ital.*, **9**, p. 131-141. — 1938 *b*. Considerazioni ed osservazioni sulla struttura microscopica dei tissuto nervoso autonomo alla periferia nei vertebrati superiori. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **28**, p. 485-511. — 1940. Structura e funzione delle reti e reticoli nervosi espansionali diffusi nei loro rapporti con gli elementi cellulare. *Monit. zool. ital.*, **51**, p. 303-313. — 1941. Sulle speciali cellulete esistenti nelle formazioni nervose espansionale del « proctodeum » degli Ucelli. *Ibidem*, **52**, p. 107-116.

Stöhr (Ph. Jr), 1926. — Ueber die Innervation der Harnblase und der Samenblase

beim Menschen. Zugleich ein Beitrag über Beziehung zwischen Nerv und glatten Muskulatur. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **78**, p. 555-584. — 1927. Beobachtungen und Bemerkungen über den Aufbau des sympatischen Grenzstranges. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **5**, p. 117-149. — 1930. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. *Ibidem*, **12**, p. 66-154. — 1932. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. II. Ueber die Nerven des menschlichen Magens und ihre Veränderungen beim Ulkus. *Ibidem*, **16**, p. 123-197. — 1934. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. III. *Ibidem*, **21**, p. 243-278. — 1935. Beobachtungen und Bemerkungen über die Endausbreitung des vegetativen Nervensystems. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **104**, p. 133-158. — 1937. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. V. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **27**, p. 341-392. — 1939. Ueber « Nebenzellen » und deren Innervation in Ganglien des vegetativen Nervensystems, zugleich ein Beitrag zur Synapsenfrage. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **297**, p. 569-612. — 1941. IV. Zusammenfassende Ergebnisse über die normale und pathologische Histologie der sympathischen Ganglienzellen und der Endapparate im vegetativen Nervensystem. *Ergebn. der Anat. u. Entwickl.*, **33**, p. 135-285. — 1948. Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-Darmkanales. V. *Z. f. Zellforsch.*, **34**, p. 1-54. — 1950. Bemerkungen über die Endigungsweise des vegetativen Nervensystems und den Aufbau des Organismus. *Acta neuroveg.*, **1**, p. 74-86. — 1954 *a*. Zusammenfassende Ergebnisse über Endigungsweise des vegetativen Nervensystems. I. *Ibidem*, **10**, p. 21-61. — 1954 *b*. Zusammenfassende Ergebnisse über Endigungsweise des vegetativen Nervensystems. II. *Ibidem*, **10**, p. 62-109. — 1957. Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. *Handb. mikr. Anat. Mensch.* von W. v. Möllendorf, IV, **5**, 678 p.

Stotler (W. A.), 1937. — Innervation of the intrinsic muscle of the eye : An experimental study. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **36**, p. 576-577.

Szantroch (Z.), 1935. — Kritisch-methodologisch und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über die Mikrostrucktur des sympathischen Grenzstrangs und Versuch zu deren Deutung auf morphologischer Grundlage. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **23**, p. 464-494.

Szentagothai (I.), 1957 *a*. — Zum elementaren Bau der interneuronalen Synapse. *Acta anatom.*, **30**, p. 827-841. — 1957 *b*. Einige Bemerkungen zur Struktur der peripheren Endausbreitung vegetativen Nerven. *Acta neuroveg.*, **15**, p. 417-445. — 1962. The structure of the autonomic intraneuronal synapse. *Ibidem*, **26**, p. 338-358.

Szentagothai (J.), Donhoffer (A.) et Rajkovits (K.), 1954. — Die lokalisation der Cholinesterase in der interneuronalen synapse. *Acta histochem.*, **1**, p. 272-281.

Taxi (J.), 1952. — Action du formol sur l'activité de diverses préparations de cholinestérases. *J. Physiologie*, Paris, **44**, p. 595-599. — 1952. Cellules de Schwann et « cellules interstitielles de Cajal » au niveau des plexus nerveux de la musculeuse intestinale du Cobaye : retour aux définitions. *Arch. Anat. microsc. Morphol. exp.*, **41**, p. 281-304. — 1953. Les anastomoses des « cellules interstitielles » de Cajal au niveau du plexus d'Auerbach de Rongeurs. *Bull. Assoc. Anat.*, XL[e] Réunion, Bordeaux, p. 350-353. — 1957. Etude au microscope électronique de ganglions sympathiques de Mammifères. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **245**, p. 564-567. — 1958. Sur la structure du plexus d'Auerbach de la Souris, étudié au microscope électronique. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **246**, p. 1922-1925. — 1958, paru 1960. Recherches en vue de l'identification au microscope électronique des cellules interstitielles de Cajal. *IV[e] Congr. Intern. Micr. électr.*, Berlin, p. 440-443. — 1959. Sur la structure des travées du plexus d'Auerbach : confrontation des données fournies par le microscope ordinaire et par le microscope électronique. *Ann. Sci. Nat. Zool.*, 12[e] série, **1**, p. 571-593. — 1960. La distribution des cholinestérases dans divers ganglions du système nerveux autonome des Vertébrés. *Bibl. Anat.*, **2**, p. 73-89. — 1961 *a*. Etude de l'ultrastructure des zones synaptiques dans les ganglions sympathiques de la Grenouille. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **252**, p. 174-176.

— 1961 *b*. Sur l'innervation des fibres musculaires lisses de l'intestin de Souris. *C. R. Acad. Sci.*, Paris, **252**, p. 331-333. — 1961 *c*. Sur l'existence de neurones ciliés dans les ganglions sympathiques de certains Vertébrés. *C. R. Soc. Biol.*, **155**, p. 1860-1862. — 1961 *d*. Etude au microscope électronique de ganglions sympathiques de Grenouille. *Bull. Assoc. Anat.*, XLVIII[e] Réun., p. 786-794. — 1962. Etude au microscope électronique de synapses ganglionnaires chez quelques Vertébrés. *IV[e] Congr. Intern. Neuropathol.*, **2**, p. 197-203. — 1962 (paru 1964). Etude de certaines synapses interneuronales du système nerveux autonome. *Acta neuroveg.*, **26**, p. 360-372. — 1963. Sur les cils des cellules de Schwann et des neurones et leur signification. *Acta Biol. Szeged*, **9**, p. 273-280.

Tello (F.), 1922. — Das argentophile Netz der Bindegewebszellen. *Ztschr. f. Anat. u. Entwickl.*, **65**, p. 204-225.

Temesrekasi (D.), 1955. — Die Synaptologie der Dünndarmgeflechte. *Acta morphol. Acad. Sci. hungar.*, **5**, p. 53-68.

Terzuolo (C.), 1951. — Ricerche sul ganglio ciliare degli uccelli. Connessioni, mutamenti in relazione all' età e dopo recisione delle fibre pregangliari. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **36**, p. 255-267.

Thaemert (J. C.), 1959. — Intercellular bridges as protoplasmic anastomoses between smooth muscle cells. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **6**, p. 67-70. — 1963. The ultrastructure and disposition of vesiculated nerve processes in smooth muscle. *J. Cell Biol.*, **16**, p. 361-377.

Thompson (J. W.), 1958. — Studies on the responses of the isolated nictitating membrane of the cat. *J. Physiol.*, **141**, p. 46-72. — 1961. The nerve supply of the nictitating membrane of the cat. *J. Anat.*, **95**, p. 371-385.

Tichowa (W. A.), 1961. — Die Innervation des Ziliarmuskels. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **67**, p. 452-468.

Tiegs (O. W.), 1924. — Studies on plain muscle. *Austral. Journ. exper. Biol. Med. Sci.*, **1**, p. 131-150. — 1926. The structure of the neurone junctions in sympathetic ganglia and in the ganglia of Auerbach's plexus. *Ibidem*, **3**, p. 79-98.

Tinel (J.), 1937. — *Le système nerveux végétatif*. Masson et C[ie], édit., Paris, 847 p. — 1947. Technique d'imprégnation argentique des fibres nerveuses sur coupes à la paraffine. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, p. 698-700.

Trostanetzky (M. M.), 1928. — Zur Frage des Baues der sympathischen Ganglien des Darmgeflechtes. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **8**, p. 458-469.

Van der Loos (H.), 1963. — Fine structure of synapses in the cerebral cortex. *Ztschr. f. Zellforsch.*, **60**, p. 815-825.

Van Gehuchten (A.), 1892. — Les cellules nerveuses du sympathique chez quelques Mammifères et chez l'Homme. *La Cellule*, **8**, p. 83-96.

Vinogradova (O. N.), 1961 (en russe). — Changements des synapses interneuronales dans les conditions normales et expérimentales. In : *Morphologie des liaisons interneuronales*, Moskva-Leningrad Izdat. Akad. Nauk S. S. S. R., p. 67-75. — 1962 *a*. Zur Frage der interneuronalen Verbindungen. *Ztschr. f. mikr.-anat. Forsch.*, **68**, p. 245-251. — 1962 *b*. Zum Studium der interneuronalen Synapsen unter normalen und experimentellen Bedingungen. *Ibidem*, **68**, p. 252-260.

Walter (P.) et Taubert (J.), 1957. — Zur Frage der Cytoplasmaqualitaten auf der vegetativ-nervösen Endstucke. *Zstchr. f. Zellforsch.*, **46**, p. 1-11.

Watson (M. L.), 1958. — Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. bioph. bioch. Cyt.*, **4**, p. 475-478.

Weber (A.), 1952 *a*. — Comment se terminent à la périphérie les fibres nerveuses du système végétatif. *Livre Jubil. A. Laffont*, p. 310-313. — 1952 *b*. Les terminaisons des fibres préganglionnaires sur les cellules nerveuses du système végétatif. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 883-885. — 1955 *a*. Gonflements ou stases de l'axoplasme en des zones localisées du tissu nerveux central ou périphérique. *Acta anatom.*, **23**, p. 33-48. — 1955 *b*. Différenciation de cellules dites « interstitielles » dans les plexus nerveux intestinaux chez l'embryon de Cobaye. *Acta neuroveg.*, suppl. **VI**, p. 18-30.

Witt (L. M. de), 1900. — Arrangement and terminations of nerves in the œsophagus of Mammalia. *J. comp. Neurol.*, **10**, p. 382-398.

Wolfe (D. E.), Axelrod (J.), Potter (L. T.) et Richardson (K. C.), 1962. — Localization of norepinephrine in adrenergic axons by light and electron microscopic autoradiography. *Vth Internat. Congr. Electron. micr. Philadelphia*, **2**, p. L-12.

Yamamoto (Te.), 1960. — Electron microscope investigations on the relationship between the smooth muscle cell of the proc. vermiformis and the autonomic peripheral nerves. *Acta neuroveg.*, **21**, p. 406-425.

Yamamoto (To.), 1963. — Some observations on the structure of the sympathetic ganglion of bullfrog. *J. Cell Biol.*, **16**, p. 159-170.

Young (J. Z.), 1933. — The autonomic nervous system of Selachians. *Quart. J. micr. Sc.*, **75**, p. 571-624.

LÉGENDES DES PLANCHES

Dans toutes les figures où il n'est rien indiqué relativement à la fixation, celle-ci a été faite par le tétroxyde d'osmium tamponné selon Palade (v. Matériel et méthodes).

PLANCHE I

Vue d'ensemble d'un neurone de ganglion cervical supérieur de Rat (× 5 670).

Dans le noyau, on remarque que le nucléole *(n)* est collé contre la membrane. Autour du noyau, de nombreuses sections d'appareil de Golgi *(g)*. Le neurone est entièrement isolé des espaces intersomatiques par une enveloppe gliale *(e)*. En *G*, cellule névroglique dont on remarque qu'elle est séparée de la couche gliale périneuronale par une fente. La présence d'une autre fente marque une disposition fenestrée du cytoplasme dont on trouvera une reproduction schématique dans le texte (fig. 6 *bis*).

PLANCHE II

Plexus d'Auerbach. Intestin de Souris (× 33 300).

La coupe intéresse un nœud du plexus d'Auerbach, montrant deux neurones *(N)* entre lesquels s'intercalent des fibres et de la névroglie *(G)*; *M*, musculeuse longitudinale.

Les flèches montrent qu'un large secteur de la surface d'un des neurones n'est recouvert d'aucune gaine névroglique; *T*, deux boutons présynaptiques.

PLANCHE III

Neurones sympathiques de Grenouille

(*Rana esculenta* L.).

Particularités de certaines mitochondries.

Fig. 1 (× 40 500). — Après fixation par le permanganate de potassium, les mitochondries montrent en général de nombreuses granulations denses, de nature indéterminée.

Fig. 2 (× 54 900). — Mitochondrie à crêtes triangulaires orientées longitudinalement. De nombreuses sections de filaments sont visibles entre les crêtes.

Fig. 3 (× 33 300). — Mitochondrie contenant de très nombreux grains denses, dont l'un est placé à l'intérieur de l'extrémité renflée d'une crête (flèche).

Fig. 4 (× 33 300). — Au centre de cette mitochondrie, on distingue un arrangement de type cristallin, avec des stries longitudinales (crêtes modifiées ?) entre lesquelles se trouve une fine striation transversale régulière.

PLANCHE IV

Neurones sympathiques de Grenouille
(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 8 100). — Corps de Nissl géant. En haut, à droite, le cytoplasme dépourvu d'organites (aspect fréquent dans la région superficielle) correspond sans doute à des amas de glycogène.

Fig. 2 (× 31 500). — Région superficielle du cytoplasme neuronal chargé de grains denses (sans doute glycogène). *G*, névroglie.

PLANCHE V

Neurones sympathiques de Grenouille
(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 18 900). — Plage de cytoplasme contenant des amas de grains très denses (glycogène ?) circonscrits par deux membranes, entre lesquelles l'intervalle est de l'ordre de 400 Å.

Fig. 2 (× 47 800). — Section du prolongement unique d'un neurone ganglionnaire, non loin de son péricaryon d'origine; *(t)* neurotubules entremêlés de quelques neurofilaments. On remarquera la présence de vésicules *(V)*, semblables à celles qui se détachent de l'appareil de Golgi (v. Pl. VI), ce qui suggère qu'elles gagnent la périphérie par cette voie.

PLANCHE VI

Neurone sympathique de Grenouille (× 38 000)

Coupe intéressant trois groupes de saccules de l'appareil de Golgi, entre lesquels on note la présence de nombreuses vésicules à inclusion dense. La flèche indique une telle vésicule en formation à l'extrémité d'un saccule. On remarque, en outre, des « corps multivésiculaires » *(M)* au contenu peu abondant.

PLANCHE VII

Neurones sympathiques de Grenouille
(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 40 500). — Formation de vésicule à inclusions denses *(V)* dans l'appareil de Golgi (flèche).

Fig. 2 (× 46 800). — Cette image suggère la formation (ou la sortie ?) de vésicules à partir d'un corps multivésiculaire clair qui se trouve totalement vide.

Fig. 3 et 4 (× 58 500). — Divers aspects de corps multivésiculaires. Au voisinage, quelques vésicules à inclusion centrale dense *(V)*.

Fig. 5 (× 34 200). — Vésicules à inclusion centrale groupées autour d'une plage dense mal délimitée. De telles images suggèrent la possibilité d'une participation des vésicules à la formation de lysosomes.

Fig. 6 (× 46 800). — Corps multivésiculaire contenant des structures lamellaires.

PLANCHE VIII

Neurones sympathiques de Grenouille

(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 33 300). — Groupe d'inclusions denses de type lysosome, ainsi que quelques neurofilaments *(f)*.

Fig. 2 (× 123 300). — Détail d'une inclusion lysosome-pigment. Une partie de la surface est occupée par un système de lamelles concentriques, de période à peu près double de celle de la myéline, entre lesquelles sont régulièrement disposés des rubans denses (flèche).

PLANCHE IX

Localisation de l'activité phosphatasique acide dans des neurones sympathiques de Grenouille

(*R. esculenta* L.).

Méthode de Gomori (1952) selon Miller (1962). Fixation glutaraldéhyde.

A (× 1 000). — Le cytoplasme des neurones contient de très nombreuses inclusions actives, identifiées de ce fait comme lysosomes.

B (× 33 300). — A cette échelle, l'activité est localisée au niveau des inclusions polymorphes denses, dont la partie centrale n'est généralement pas conservée dans la fixation par le glutaraldéhyde. Ceci permet de conclure que la région superficielle, qui a souvent l'aspect caractéristique en lamelles concentriques, est le siège d'une partie au moins de l'activité du lysosome (flèche).

PLANCHE X

Ganglion sympathique de Grenouille

(*R. esculenta* L.).

Deux aspects caractéristiques du cytoplasme de la glie périneuronale.

Fig. 1 (× 31 500). — Aspect fréquent du cytoplasme glial, caractérisé par l'abondance des vésicules qui ne laissent guère de place à d'autres organites, même autour du noyau. Les images de pinocytose en surface (flèches) suggèrent quelle pourrait être l'origine de ces vésicules.

Fig. 2 (× 43 200). — Ici il y a moins de vésicules, mais des gliofilaments. On remarquera dans le cytoplasme du neurone une formation qu'on peut imaginer évoluant en corps multivésiculaire (flèche).

PLANCHE XI

Neurones de Rat.

Fig. 1. — *Neurone sympathique de Rat* (× 45 900). Zone de Golgi et lysosomes d'aspect typique.

Fig. 2. — *Neurone sympathique de Rat* (× 31 770). Vésicule très allongée (réticulum endoplasmique) avec contenu dense, considérée par certains comme susceptible d'évoluer en lysosomes.

Fig. 3 et 4. — *Neurones du plexus d'Auerbach* (× 32 625). Inclusions denses limitées par une membrane simple (très probablement lysosomes), montrant ici une structure interne lamellaire. Ce type d'organisation interne n'a été rencontré que dans les neurones du plexus d'Auerbach.

PLANCHE XII

Neurones sympathiques de Rat.

Fig. 1 (× 33 300) et 2 (× 23 400). — Dans le cytoplasme du péricaryon (fig. 1) ou dans les dendrites (fig. 2), on observe des collections de vésicules à grains denses, dont on sait qu'elles contiennent probablement une catécholamine (flèches).

PLANCHE XIII

Coupes semi-sériées d'un cil situé dans une cellule de Schwann du plexus d'Auerbach d'une Souris adulte

(× 32 580).

On se reportera au schéma figure 7 dans le texte pour situer approximativement le niveau des différentes coupes.

Fig. 1 et 2. — Elles intéressent le centriole basal (racine ciliaire). On remarquera, dans la figure 2 (flèches), la structure périodique des corps satellites.

Fig. 3. — Le fond de la gouttière périciliaire est coupé un peu obliquement. Les flèches indiquent les taches denses situées juste au-dessous du fond de la gouttière.

Fig. 5. — La mauvaise qualité de l'image ne permet malheureusement pas d'interpréter avec sécurité la tache dense située au centre du cil.

Fig. 6 à 8. — Le cil, dont la structure devient difficile à observer, est marqué de la lettre *c*. On perçoit néanmoins, sur la figure 7 (flèche), la persistance d'un certain nombre de structures tubulaires.

PLANCHE XIV

Aspect des gaines gliales du neurone dans le ganglion ciliaire du Poulet.

Fig. 1 (× 34 200). — On voit ici qu'une terminaison présynaptique (T) est recouverte d'un empilement de couches minces de cytoplasme glial. On peut en dénombrer douze, dont une seule, la deuxième en partant de l'extérieur, est simple. C'est la seule où les membranes externe et interne sont fusionnées.

Fig. 2 (× 48 000). — Après fixation au permanganate de potassium, on voit un secteur où une gaine de myéline « parfaite » est réalisée. *T*, terminaison présynaptique; *G*, névroglie. Aux points marqués par les flèches se réalise la formation de nouveaux feuillets de myéline.

Fig. 3 (× 136 800). — Deux feuillets de myéline, entre d'autres couches de névroglie *(g)*. Chacun représente une couche devenue virtuelle, dont les membranes sont soudées par leur feuillet interne donnant une ligne plus dense et plus épaisse. Le feuillet externe reste bien visible par endroits (flèches).

PLANCHE XV

Ganglion sympathique de Grenouille (× 8 775).
(*R. esculenta* L.).

Coupe passant par la capsule gliale et un secteur de neurone dans la région proche du prolongement; la coupe n'intéresse pas le prolongement lui-même. On voit plusieurs terminaisons présynaptiques *(B)*; en face de quatre sur cinq d'entre elles il y a une strate sous-synaptique dense (flèches). Au niveau de la capsule, la névroglie se divise en deux lames dont l'une *(g)* recouvre le neurone et l'autre *(G)* se tient à une certaine distance, limitant ainsi un espace endocapsulaire *(E)*. Ces deux couches sont réunies par des trabécules au sein desquelles sont logés les spires et les rameaux de l'appareil présynaptique.

PLANCHE XVI

Ganglion sympathique de Grenouille
(*R. esculenta* L.).

Vue d'ensemble d'une synapse.
(× 34 750)

g, grains denses (sans doute glycogène); *V*, vésicules de type neurosécrétoire; *S*, vésicules synaptiques; flèche, strate sous-synaptique.

PLANCHE XVII

Ganglion sympathique de Grenouille
(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 65 700). — Aspect d'une synapse après fixation par le permanganate de potassium. On remarque l'absence de toute différenciation membranaire le long du contact. Dans le grain de lysosome-pigment *(L)*, les membranes concentriques ont une structure à trois feuillets *(unit-membrane)* (flèche).

Fig. 2 (× 153 000). — Les vésicules synaptiques sont également limitées par une membrane à trois feuillets.

PLANCHE XVIII

Ganglion sympathique de Grenouille

(*R. esculenta* L., sauf la figure 1, relative à *Rana temporaria* L.).

Fig. 1 (× 45 000). — Dans cette partie préterminale d'une fibre, on remarque, en dehors de l'abondance des grains denses (glycogène), certains aspects en chapelet des vésicules (flèches), qui laissent supposer soit qu'elles se multiplient par bourgeonnement, soit qu'elles se libèrent à l'extrémité de tubules du réticulum endoplasmique, ce que suggère plus particulièrement le dispositif complexe *(d)*.

Fig. 2 (× 37 350). — Disposition fréquente de la strate sous-synaptique dans une saillie du neurone dans la terminaison.

Fig. 3 (× 31 500). — La zone sous-synaptique montre une disposition filamenteuse du matériel dense situé entre la membrane postsynaptique et la strate sous-synaptique, ainsi que l'existence d'un système de filaments coupés transversalement au-delà de la strate.

PLANCHE XIX

Ganglion sympathique de Batracien

(*Rana esculenta* L., sauf la figure 3, relative à *Discoglossus pictus* Otth.).

Fig. 1 (× 33 300). — Détail d'une zone synaptique sur une coupe colorée par l'acide phosphotungstique. On voit les différenciations présynaptiques en forme de taches triangulaires denses collées par leur base à la membrane présynaptique au niveau de la « zone active ». Au-delà de la strate sous-synaptique existe une zone de filaments (flèche).

Fig. 2 (× 22 250), 3 (× 34 400) et 5 (× 78 300). — Ces figures montrent divers aspects de double strate sous-synaptique.

Fig. 4 (× 34 400). — Aspect inhabituellement compliqué de la différenciation sous-synaptique sous une zone active, elle-même d'une longueur inaccoutumée.

PLANCHE XX

Ganglion sympathique de Grenouille

(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 33 300). — Animal normal dont les terminaisons présynaptiques contiennent en abondance des vésicules de type neurosécrétoire.

Fig. 2 (× 31 625). — Animal fixé 2 jours après injection d'une dose massive de réserpine (en général les animaux ainsi traités meurent le troisième jour). Même dans ces conditions, les vésicules de type neurosécrétoire ne disparaissent pas.

PLANCHE XXI

Ganglion sympathique de Grenouille

(*R. esculenta* L.).

Fig. 1 (× 27 000). — Deux « zones actives » présentant chacune une strate sous-synaptique sur la même synapse.

Fig. 2 (× 140 400). — Aspect d'une strate sous-synaptique à fort grossissement. On observe quelques grains denses disposés sans ordre. Cette image montre également une structure en crochet (flèche), attachée à la membrane postsynaptique, dont la signification reste énigmatique.

Fig. 3 (× 59 400), 4 (× 34 200), 5 (× 67 500) et 6 (× 94 500). — Ces figures montrent divers aspects du contenu de l'intervalle synaptique en face des zones actives. La figure 3 et la figure 5 montrent une ligne discontinue de matériel dense un peu plus près de la membrane postsynaptique. La figure 4 montre des filaments unissant les deux membranes. Enfin, après fixation par le permanganate (fig. 6), il arrive que l'on voie une ligne de matériel plus dense à peine plus près de la membrane postsynaptique.

PLANCHE XXII

Ganglion sympathique de Grenouille

(× 31 500).

(*Rana temporaria* L.).

Synapse chez un animal traité par une très forte dose de d-tubocurarine et sacrifié 48 heures après.

Une rangée de vésicules sous-synaptiques s'est différenciée en face de chaque zone active (flèches).

Cette terminaison, de grande taille (5 microns de largeur), montre clairement la stratification de la zone synaptique en zone des vésicules, proche du contact, et zone des grains denses et des mitochondries, plus distale.

PLANCHE XXIII

Ganglion sympathique de Grenouille

Aspect de zones synaptiques
quatre jours après section des fibres préganglionnaires.

Fig. 1 (× 34 200). — Les fibres en dégénérescence ont ici un contenu très dense. Une strate sous-synaptique (flèche) est encore en place, apparemment normale, en face d'une zone active. La partie présynaptique *(P)* est anormalement réduite, mais bien reconnaissable à la permanence d'une vésicule de type neurosécrétoire (petite flèche).

Fig. 2 (× 36 000). — Ici, il y a décollement de la partie présynaptique, qui est anormalement vide, mais dans laquelle quelques vésicules de type neurosécrétoire sont encore identifiables. Une couche de névroglie *(G)* s'est introduite entre les deux pôles de la synapse. La strate sous-synaptique est fragmentée.

PLANCHE XXIV

Synapses dans le ganglion ciliaire du Poulet.

Fig. 1 (× 22 500) et 2 (× 13 500). — Vues d'ensemble d'un contact entre un rameau d'une terminaison en calice et la surface d'un neurone, montrant le nombre élevé de « zones actives » (flèches).

Fig. 3 (× 22 500). — Synapses au niveau de très courtes dendrites *(d)* qui pénètrent à l'intérieur de la terminaison présynaptique.

Fig. 4 (× 36 900). — Dans cette synapse observée sur un ganglion fixé 8 jours après section des nerfs ciliaires, on voit une sorte de strate sous-synaptique (flèche).

PLANCHE XXV

Ganglion ciliaire du Poulet.

Détail des zones synaptiques.

Fig. 1 (× 54 900). — On remarque quelques filaments denses dans l'intervalle synaptique.

Fig. 2 (× 59 400). — Cette préparation, colorée par l'acide phosphotungstique, montre à la fois des différenciations présynaptiques en taches triangulaires et un matériel filamenteux unissant les membranes à travers l'intervalle synaptique.

PLANCHE XXVI

Ganglion ciliaire du Poulet.

Fig. 1 (× 58 500). — Aspect d'une portion d'un calice présynaptique, fixé 24 heures après section du nerf oculomoteur. La densité de fond de la terminaison est considérablement accrue. Il se différencie également de nombreux filaments (flèches). La zone active est encore identifiable.

Fig. 2 (× 43 000). — Aspect dense d'une terminaison dans un ganglion normal. Ici la terminaison ne contient que des vésicules synaptiques et des mitochondries, mais le fond est aussi dense que dans la figure précédente; *d*, dendrites à l'intérieur de la terminaison.

PLANCHE XXVII

Synapses dans le ganglion sympathique dorsal de jeune Roussette.

(Scyliorhinus canicula L.)

(× 33 000).

Les contacts axo-dendritiques prédominent dans ce ganglion. Leur structure est du type habituel.

PLANCHE XXVIII

Synapses ganglionnaires de Mammifères.

Fig. 1 (× 51 300). — Synapse dans le ganglion cervical supérieur du Lapin. Ici les structures denses attachées à la membrane présynaptique sont bien mises en évidence par la coloration au plomb, ainsi que le matériel filamenteux dans l'intervalle synaptique.

Fig. 2 et 3 (× 33 750). — Synapses dans le ganglion cervical supérieur du Rat. On voit ici les mêmes structures que sur la figure précédente. On remarque, sur la figure 2, l'exiguïté et la position inhabituelle de la terminaison entièrement incluse dans le dendrite, et, sur la figure 3, l'exiguïté (plus fréquente) de la partie postsynaptique.

Fig. 4 (× 47 250). — Synapse axosomatique dans le ganglion cœliaque du Cobaye.

PLANCHE XXIX

Synapses dans le ganglion cœliaque du Cobaye.

Fig. 1 (× 37 350). — Synapse axodendritique.

Fig. 2 (× 33 750). — Cette image techniquement défectueuse montre, malgré tout, une disposition que le hasard d'une coupe favorable ne nous a permis de rencontrer qu'une fois : celle de deux boutons terminaux successifs sur le même neurone. On voit bien ici la différence de diamètre entre les parties terminales renflées et le connectif qui les réunit, mince et garni de neurotubules comme le sont presque toujours les sections très minces des fibres (flèche).

Fig. 3 (× 33 750). — Dans cette synapse axodendritique, une différenciation en forme de strate sous-synaptique est visible (flèche).

PLANCHE XXX

Intestin de Souris et ganglion cœliaque du Cobaye.

Fig. 1. — *Synapse dans le plexus d'Auerbach. Intestin de Souris* (× 36 900). Le long de la surface du neurone *(N)* on remarque, à droite, une synapse de structure tout à fait habituelle; à gauche, une grosse fibre remplie de vésicules de type neurosécrétoire est en contact avec le neurone. Bien que le contact ne présente pas de « zone active », on a peine à penser qu'il n'est pas fonctionnel.

Fig. 2. — *Connexion dendrosomatique dans le ganglion cœliaque du Cobaye* (× 36 000). On remarque plusieurs zones de renforcement des membranes le long du contact. La présence d'un corps multivésiculaire, et surtout de grains de Palade, suggère fortement qu'il s'agit d'une dendrite.

PLANCHE XXXI

Intestin de Souris.

Fig. 1 (× 9 900). — Aspect d'une région au niveau du plexus d'Auerbach, située entre les faisceaux nerveux.

M, muscle circulaire; *L*, muscle longitudinal; *T*, travée du plexus d'Auerbach; *H*, histiocyte.

Entre la travée nerveuse et l'histiocyte, l'espace est occupé par un groupe de prolongements de cellules interstitielles. On notera qu'aucune disposition ne suggère l'existence d'anastomoses entre ces ramifications, souvent en contact très étroit.

Fig. 2 (× 22 500). — Détail des structures dans un prolongement de cellule interstitielle logé entre la musculeuse longitudinale *(L)* et une travée nerveuse *(T)*. Le réticulum endoplasmique est bien développé; quelques rares filaments (flèche).

PLANCHE XXXII

Intestin de Souris (× 22 500).

Aspect d'un histiocyte *(H)* au niveau du plexus d'Auerbach après traitement de l'animal par le rouge trypan. Le cytoplasme contient de grandes vacuoles *(V)* avec des débris des structures lamellaires qu'engendre, dans le cytoplasme, l'athrocytose des particules de rouge trypan. Le cytoplasme situé entre les vacuoles garde un aspect normal (flèche, *m*, mitochondrie).

PLANCHE XXXIII

Intestin de Souris.

Fig. 1 (× 33 750). — Entre les musculeuses longitudinale *(L)* et circulaire *(C)*, on voit côte à côte un histiocyte *(H)* remarquable par sa richesse en grains de Palade et une cellule interstitielle *(I)*, remarquable par le développement du réticulum endoplasmique, avec des formations de type appareil de Golgi.

Fig. 2 (× 11 250). — Un prolongement de cellule interstitielle remarquable par l'accumulation axiale de vésicules, dont un certain nombre sont organisées en appareil de Golgi.

PLANCHE XXXIV

Intestin de Cobaye.

Plexus intramusculaire profond.

Fig. 1 (× 32 400). — Dans la travée nerveuse *(T)*, le cytoplasme schwannien satellite *(s)* est étroitement collé contre les fibres. La cellule *(C)*, vu ses rapports limités avec le faisceau nerveux, nous paraît devoir être identifiée comme cellule interstitielle.

Fig. 2 (× 29 000). — Intestin de Rat. Plexus intramusculaire profond. On voit ici une formation *(F)* arrivant latéralement pour venir se coller contre une travée nerveuse; l'abondance du réticulum endoplasmique, la présence de cytoplasme schwannien satellite de la travée *(s)* nous paraissent indiquer qu'il s'agit d'un prolongement de cellule interstitielle venant se coller contre la travée. (Cf. aspects de microscopie ordinaire, fig. 40 *c*, 50.)

PLANCHE XXXV

Intestin de Souris.

Plexus intramusculaire profond.

Fig. 1 (× 33 300). — La travée nerveuse *(T)* située au centre est partiellement entourée de cytoplame schwannien *(s)*. Sur l'autre face du faisceau est apposée une plage de cytoplasme contenant des vésicules, qui s'étale en dehors du faisceau *(i)*. Par suite de sa disposition et de sa structure, nous considérons qu'il s'agit d'un prolongement de cellule interstitielle. *H*, histiocyte.

Fig. 2 (× 32 850). — Cet aspect montre clairement la participation d'un petit diverticule (flèche) d'une cellule interstitielle *(i)* à un faisceau nerveux dont le cytoplasme schwannien *(s)* est bien développé; *(H)* histiocyte. On remarquera également, dans cette figure, la présence d'un aspect suggérant une libération de médiateur au niveau de la fibre *(F)*, alors qu'il n'y a pas d'effecteur au voisinage immédiat.

PLANCHE XXXVI

Intestin de Souris.

Fig. 1 (× 35 100) et 2 (× 34 200). — Plexus intramusculaire profond. Ces coupes longitudinales montrent, d'une part, les variations considérables de diamètre (fig. 1) d'une fibre entre les deux régions marquées de flèches; la partie mince contient uniquement des neurotubules et l'autre des vésicules. Une telle succession se voit également sur la figure 2, avec des variations de diamètre plus faibles.

Fig. 3 (× 31 500) et 4 (× 33 300). — Aspects du même faisceau nerveux intramusculaire pris à quelque distance l'un de l'autre (coupes semi-sériées). On voit les variations considérables de diamètre de ces fibres vues à des grossissements très voisins. La coupe de la figure 3 est un peu oblique, mais on voit bien les neurotubules à l'intérieur des sections de faible diamètre.

PLANCHE XXXVII

Intestin de Souris.

Section de divers faisceaux nerveux à l'intérieur de la musculeuse circulaire, montrant des rapports de voisinage plus ou moins étroits avec des fibres musculaires lisses.

Fig. 1 (× 33 300), 2 (× 33 300), 3 (× 22 500) et 4 (× 30 400). — Dans ces premières figures, les vésicules contenues dans les fibres sont en majorité de type synaptique. Les fibres sont situées à des distances variables de la fibre musculaire la plus proche. L'image sans doute la plus suggestive d'une libération de médiateur, la figure 3, est justement celle où cette distance est la plus grande.

Fig. 5 (× 30 400) et 6 (× 33 300). — Ici les vésicules à inclusion centrale dominent dans les fibres.

PLANCHE XXXVIII

Intestin de Souris.

Fig. 1 (× 32 625). — Plexus intramusculaire. Le long d'un petit faisceau nerveux, partiellement entouré de cytoplasme schwannien *(s)*, on voit un prolongement de cellule interstitielle *(i)* collé sur le faisceau. Remarquez l'abondance de vésicules de réticulum endoplasmique, trait caractéristique du cytoplasme de ces cellules.

Fig. 2 (× 33 300). — Plexus intramusculaire profond. Etroite connexion entre une « fibre » de nature indéterminée, contenant de nombreuses vésicules de type synaptique *(x)* et une fibre musculaire. Bien qu'il soit tentant d'y voir une synapse neuromusculaire, nous pensons plutôt à un prolongement de cellule interstitielle. En effet, le fait qu'il y ait un rapport (flèche) entre cette formation et le faisceau nerveux n'est pas déterminant (voir Pl. XXXIV, fig. 2), et un fragment de cellule interstitielle comme celui de la figure 1 n'a pas un contenu vésiculaire moins riche.

PLANCHE XXXIX

Intestin de Souris.

Plexus intramusculaire profond.

Fig. 1 (× 33 100) et 2 (× 34 200). — Ces figures montrent, au voisinage d'un faisceau nerveux, des « fibres » *(x)* qui dépriment la surface de cellules musculaires lisses. Leur contenu vésiculaire rappelle celui d'une fibre nerveuse, mais aussi celui des cellules interstitielles (v. Pl. XXXVIII, fig. 1). Nous les interprétons comme des prolongements de cellules interstitielles, car en d'autres endroits où il ne peut s'agir de fibre nerveuse, des contacts aussi étroits ont été observés (v. Planche suivante), alors qu'un tel contact n'a jamais pu être observé dans le cas d'une fibre nerveuse identifiable sans discussion. La flèche montre une fibre nerveuse dans un faisceau contenant des vésicules accumulées près de la membrane, suggérant un point de libération de médiateur.

PLANCHE XL

Intestin de Souris.

Plexus intramusculaire profond.

Fig. 1 (× 22 700). — Pénétration d'une cellule à l'intérieur d'une fibre musculaire lisse, avec étranglement du noyau. On peut s'interroger sur la nature de cette cellule, étant donné l'étroitesse des rapports avec le faisceau nerveux *(F)* : cellule interstitielle ou cellule de Schwann ? On notera qu'une plage schwannienne indubitable *(s)* est déjà associée au faisceau. C'est un argument en faveur de la nature « interstitielle » de la cellule, ainsi que les inclusions denses (flèches) dans le cytoplasme, à rapprocher de celles de la figure 3 de la même planche et Pl. XXXI, fig. 1.

Fig. 2 (× 33 100). — Pénétration dans une fibre musculaire lisse *(M)*, d'un prolongement d'une cellule associée à un faisceau nerveux. Le développement du réticulum endoplasmique permet de penser qu'il s'agit d'une cellule interstitielle,

adossée contre une petite travée nerveuse *(F)*. La flèche indique le cytoplasme schwannien.

Fig. 3 (× 22 700).— Même type de contact. Les flèches montrent la présence de vésicules à cœur dense. La cellule en cause est adossée au cytoplasme schwannien *(s)* d'un faisceau nerveux.

PLANCHE XLI

Intestin de Souris.

Jonctions musculo-musculaires.

Fig. 1 (× 360 000). — Musculeuse circulaire. Vue à fort grossissement d'un *nexus*, zone où se soudent les couches externes des *unit-membranes* limitant deux cellules musculaires lisses.

Fig. 2 (× 247 500). — Même type de contact dans le muscle longitudinal.

PLANCHE XLII

Muscle ciliaire de Chat.

Fig. 1 (× 21 600) et 2 (× 33 300). — Contact étroit (synaptique) entre une fibre nerveuse nue contenant des vésicules synaptiques et une fibre musculaire lisse.

PLANCHE XLIII

Vue d'ensemble d'un secteur du muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat (× 4 725).

Les flèches indiquent les fibres nerveuses isolées et nues au sein du muscle.

PLANCHE XLIV

Muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat (× 33 300).

Fig. 1 et 3. — Contacts étroits entre fibres nerveuses nues et fibres musculaires lisses. Une partie des vésicules contient un grain très dense, de taille variable.

Fig. 2. — Fibre avant la perte de sa gaine de Schwann *(s)*.

PLANCHE XLV

Muscle rétracteur de la membrane nictitante du Chat.

Fig. 1 (× 35 100). — On remarque l'abondance des vésicules à grain dense. Il y a en outre quelques vésicules plus grosses, de type neurosécrétoire.

Fig. 2, 3 et 4 (× 34 200). — Après action de la réserpine, le nombre de vésicules dans les fibres diminue et elles sont presque toutes vides. Par contre les vésicules de type neurosécrétoire ne semblent pas modifiées.

PLANCHE XLVI

Muscle du canal déférent du Rat (× 34 200).

Fig. 1. — Aspect d'une fibre nerveuse revêtue encore d'un tout petit capuchon schwannien *(s)*.

Fig. 2. — Fibre nerveuse entre deux fibres musculaires.

Fig. 3. — Contact très long entre une fibre nerveuse et une cellule musculaire.

PLANCHE XLVII

Muscle du canal déférent du Rat (× 34 200).

Fig. 1 et 2. — Fibres nerveuses pénétrant à l'intérieur d'une fibre musculaire lisse, réalisant un contact étroit de type synaptique.
Dans la figure 2, la présence de vésicules collées à la membrane suggère qu'une libération de médiateur peut se produire à cet endroit.

PLANCHE XLVIII

Divers types de contact entre les fibres musculaires dans différents muscles lisses.

Fig. 1 (× 81 000). — *Intestin de souris.*
Aspect correspondant à un *nexus*, mais vu après fixation au tétroxyde d'osmium.

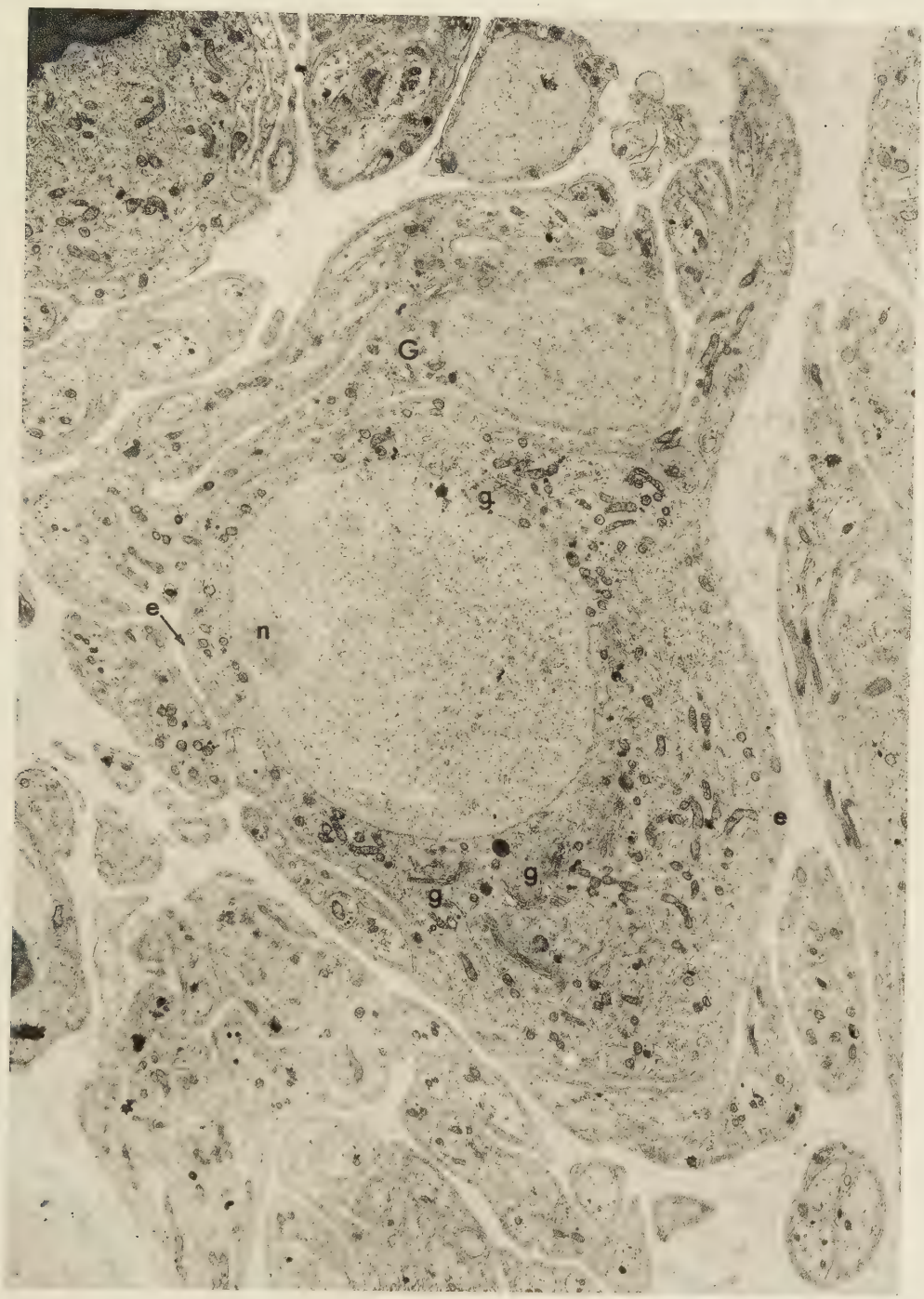
Fig. 2 (× 67 500) et 4 (× 61 800). — *Uretère de Rat.*
Ici l'intervalle est suffisamment faible pour qu'on pense qu'il y a un *nexus*.

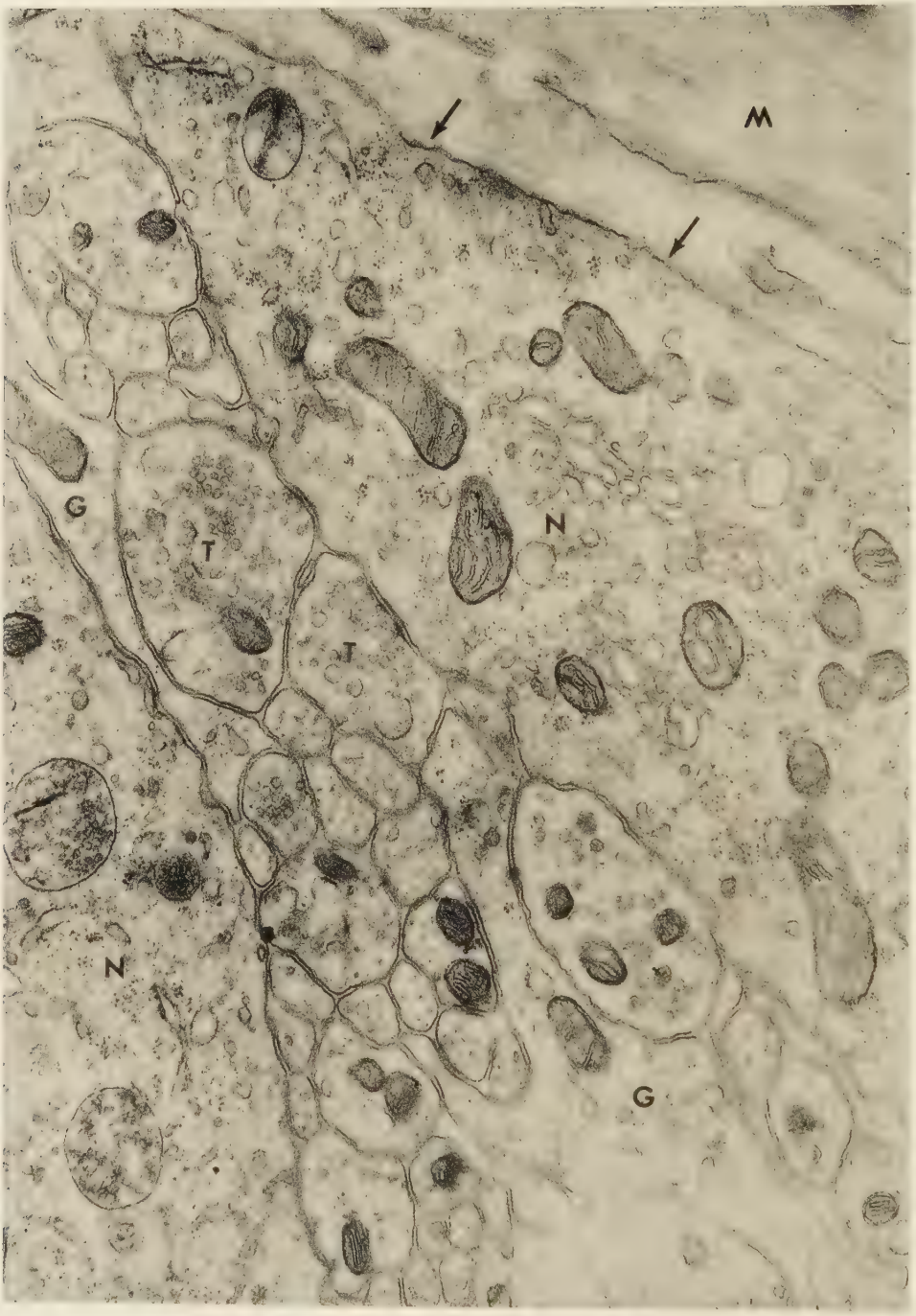
Fig. 3 (× 33 300). — *Muscle ciliaire du Chat.*
Les contacts de ce type sont fréquents dans ce muscle (intervalle environ 125 Å).

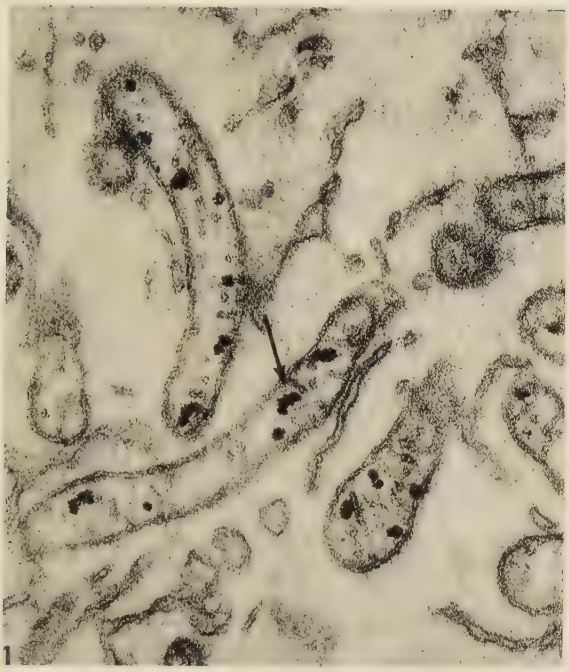
Fig. 5 (× 100 500). — *Uretère de Rat.* (Fixation au permanganate de potassium.)
Ici, il y a *nexus* par fusion des couches externes des *unit-membranes*.

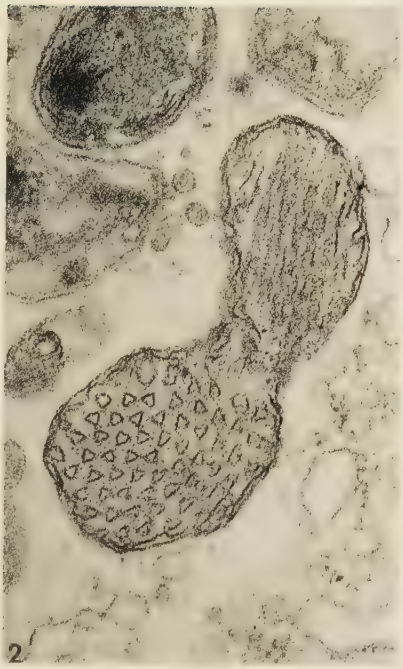
Fig. 6 (× 67 600). — *Canal déférent de Souris.*
Ici l'espace est de l'ordre de 130 Å; il n'y a donc pas de *nexus*.

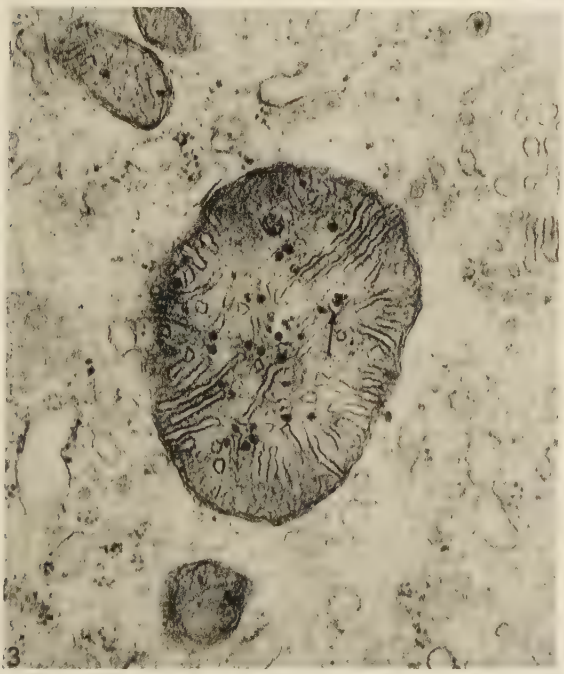
Fig. 7 (× 67 600). *Canal déférent de Souris.*
Sur une petite zone du contact, on peut s'interroger à propos de l'existence possible d'un *nexus*. De nombreux examens après fixation au permanganate de potassium n'ont pas permis d'observer de *nexus* sur ce matériel.

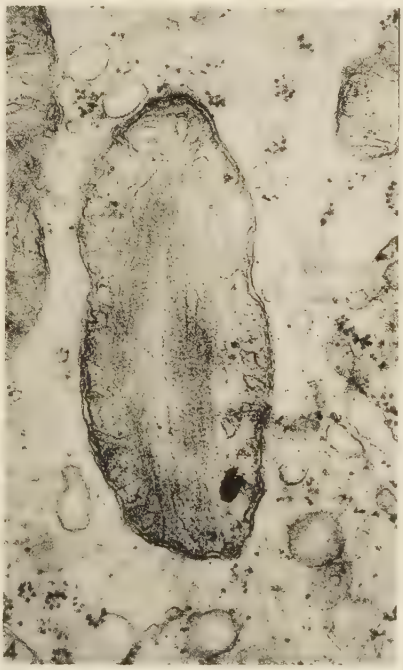

G
g
e
n
e
g
g

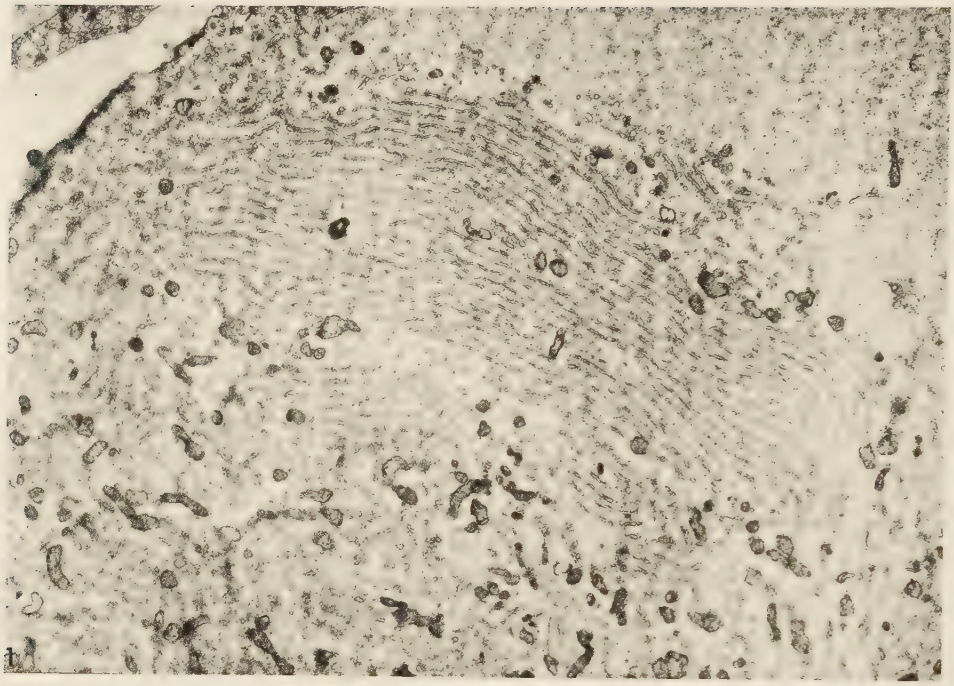

M
G
T
T
N
N
G

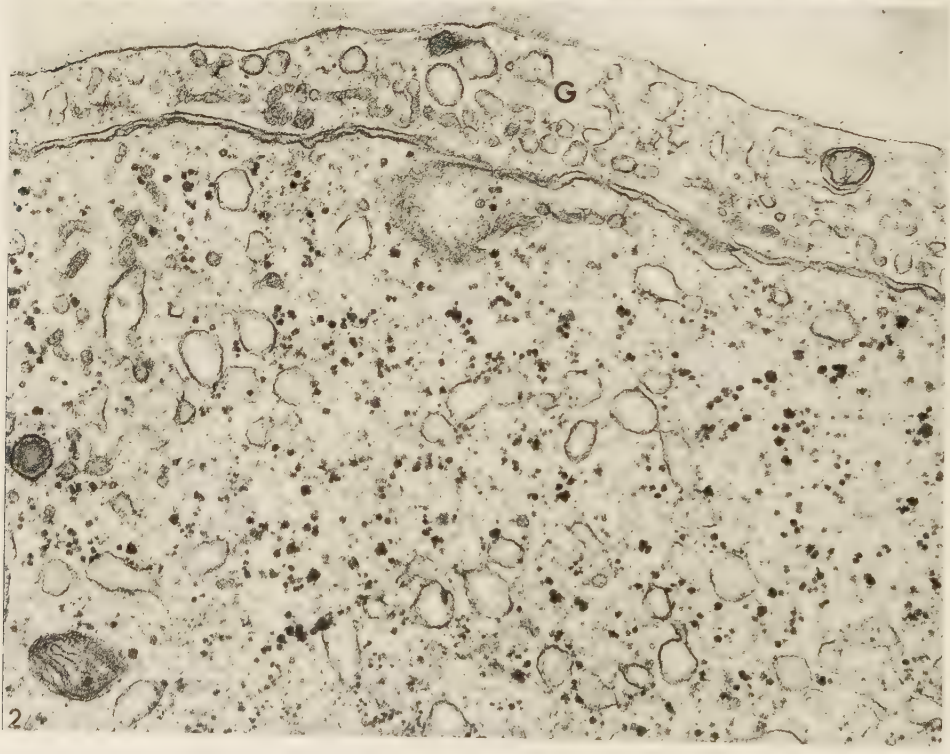

1

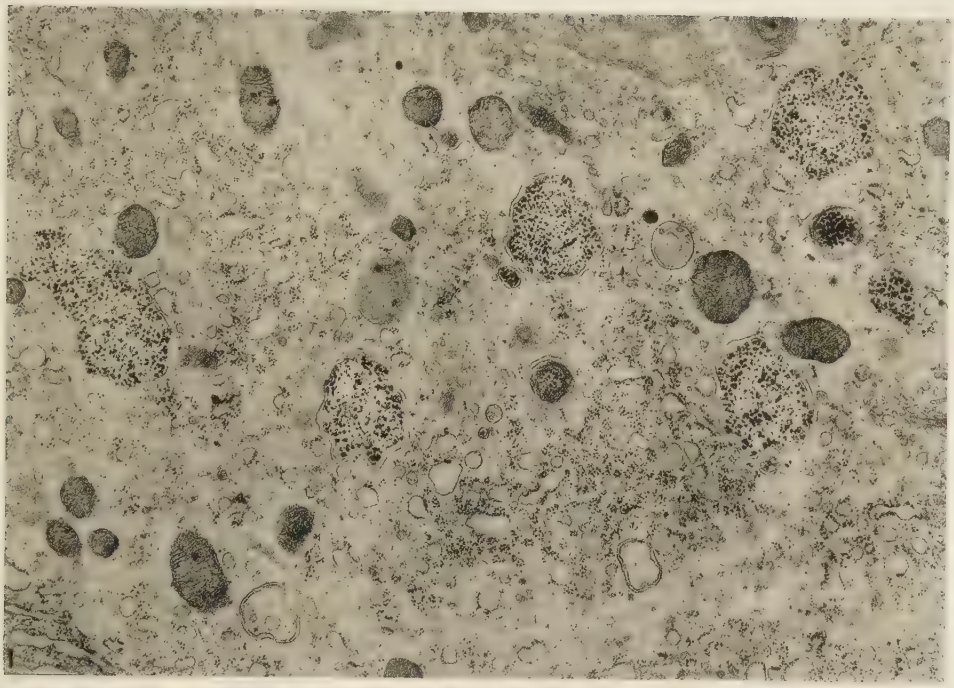

2


3

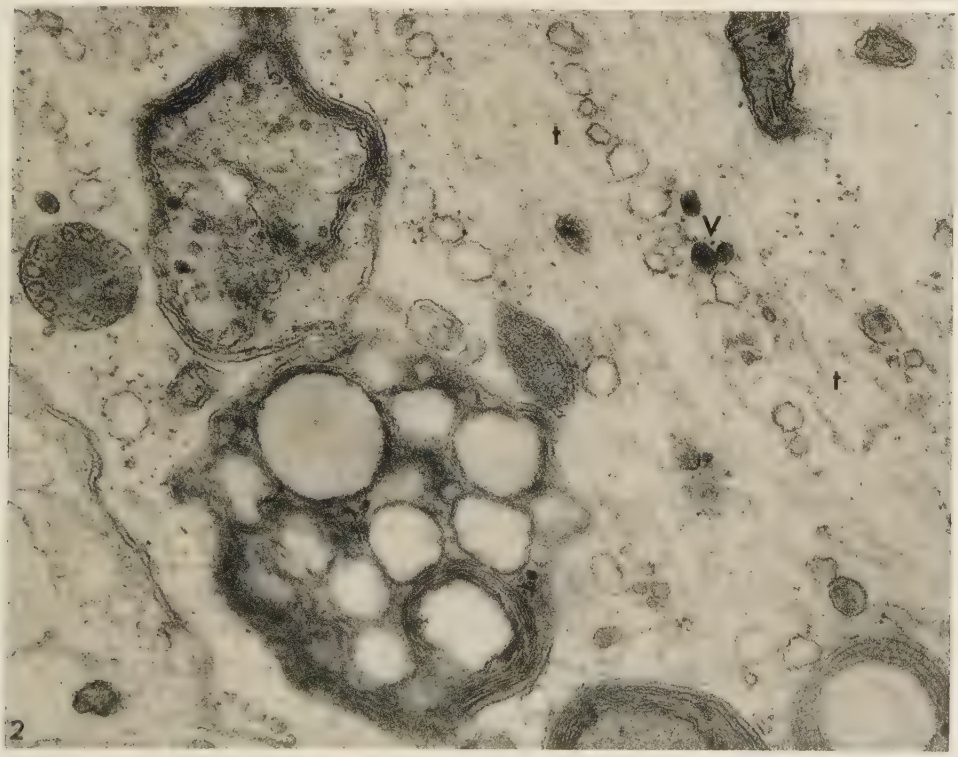

4



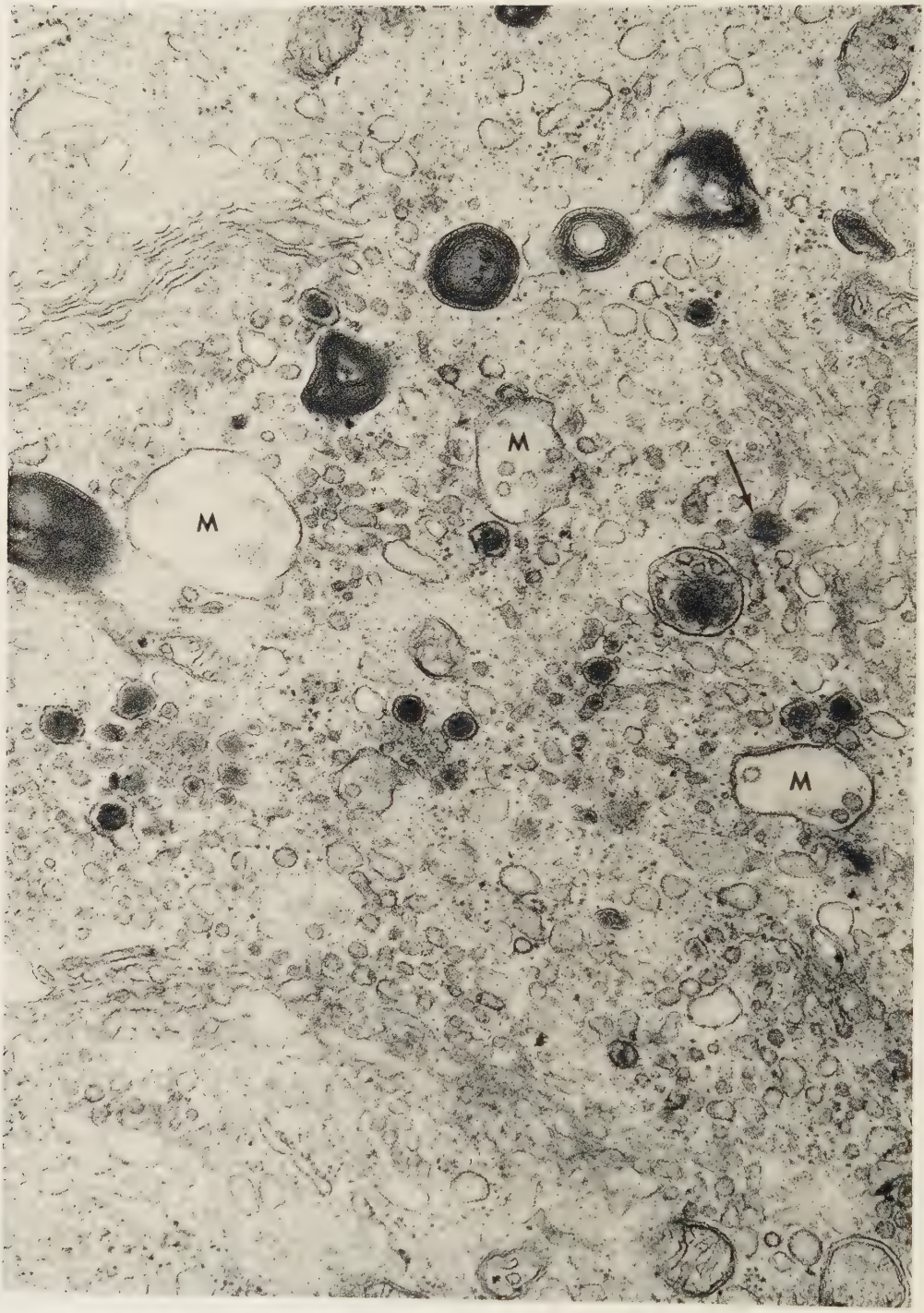

G

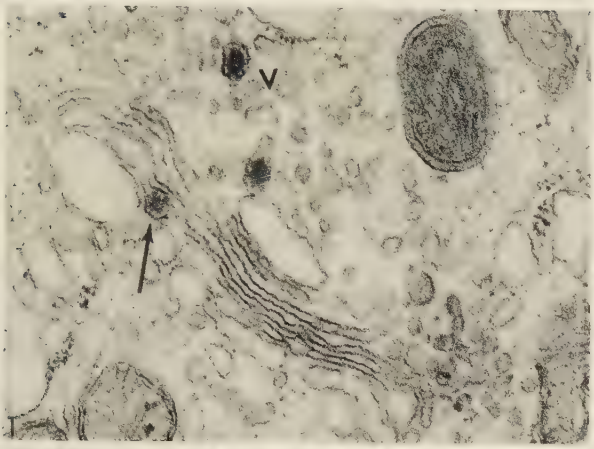


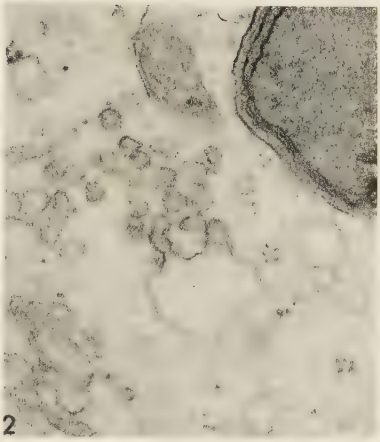
1

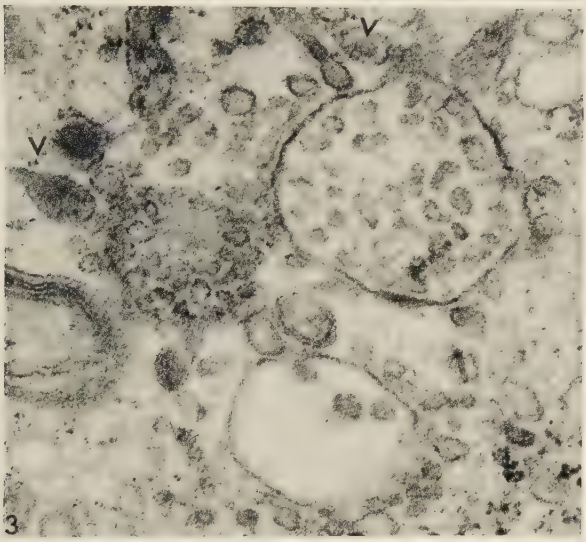


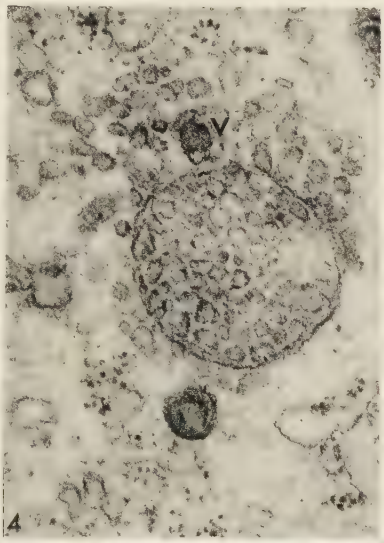
2

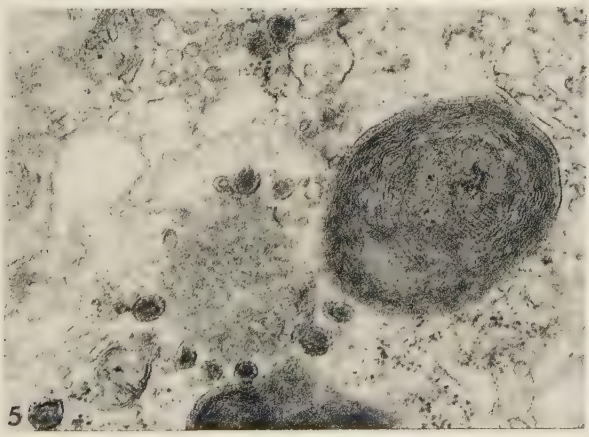

M
M
M

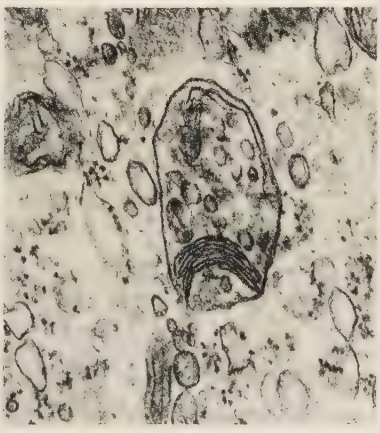

V
1

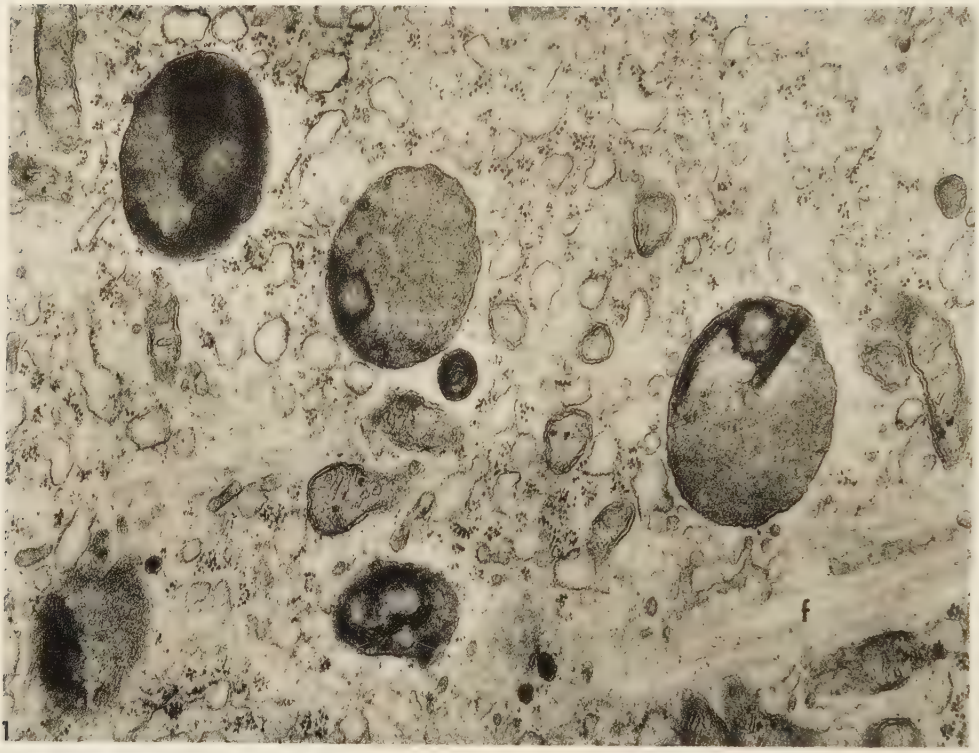

2

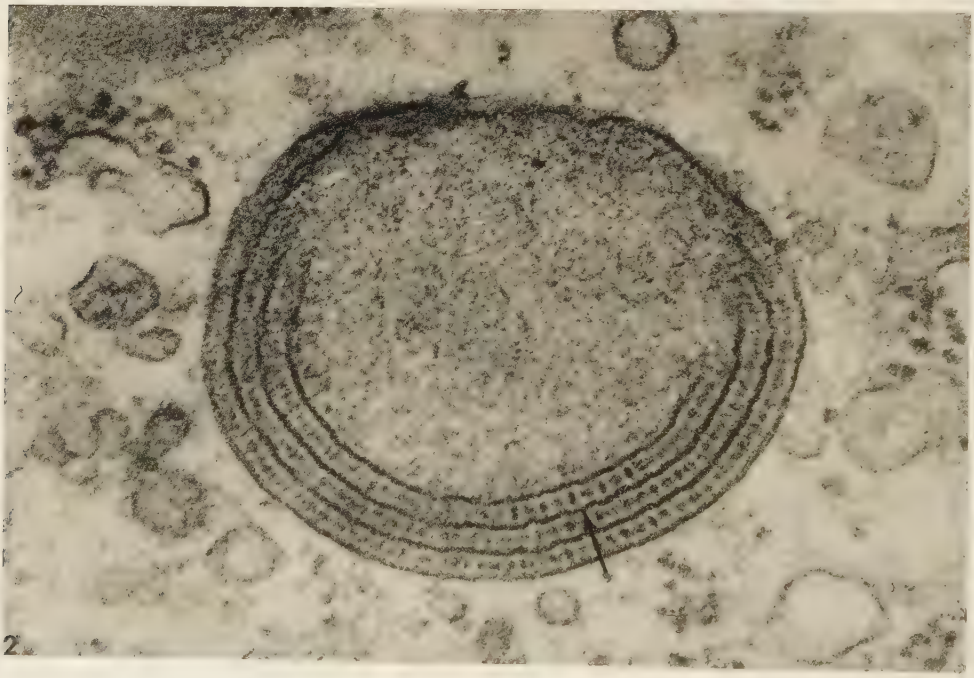

V
V
3

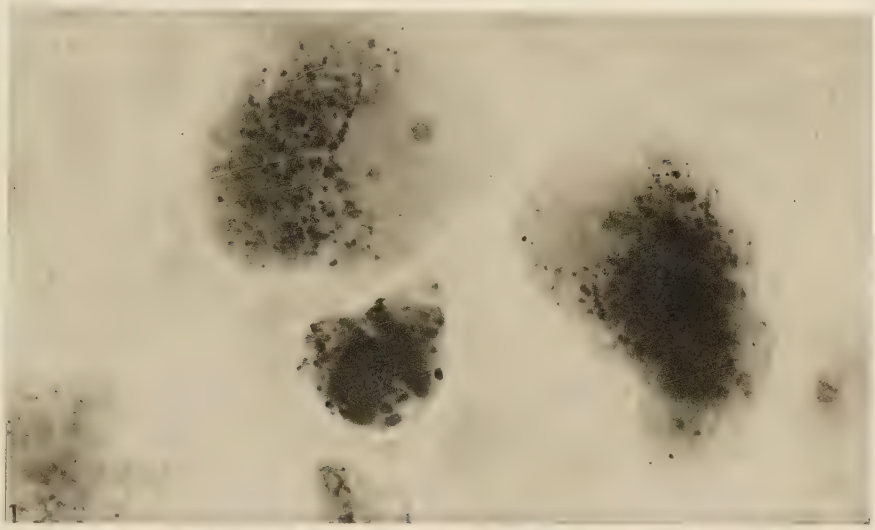

V
4


5

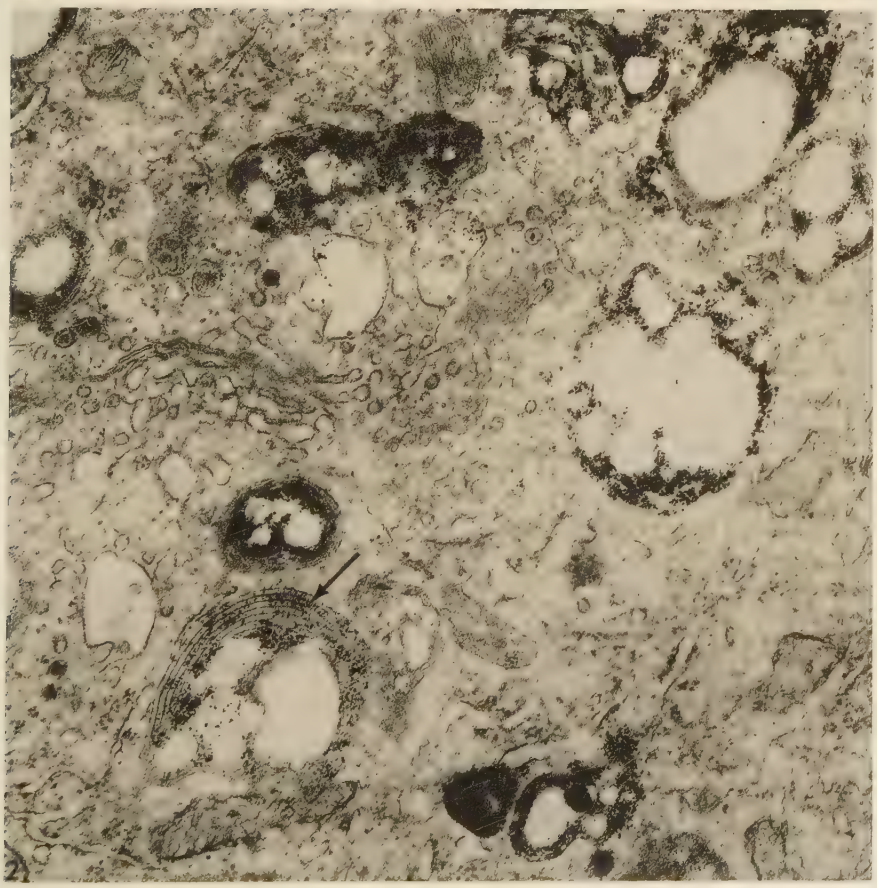

6


f
1

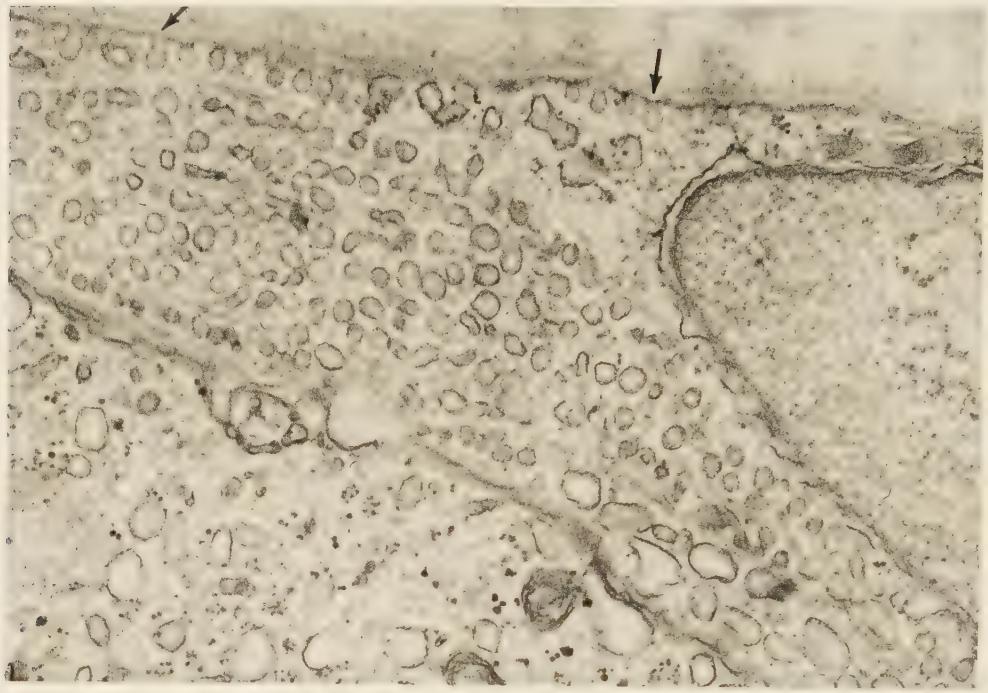

2

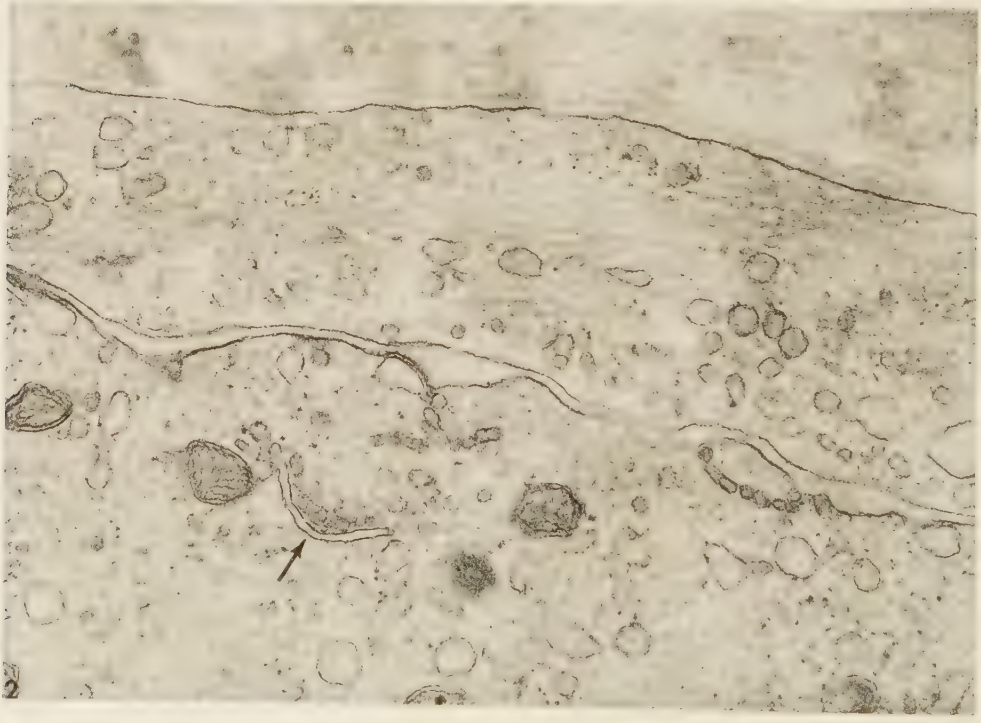


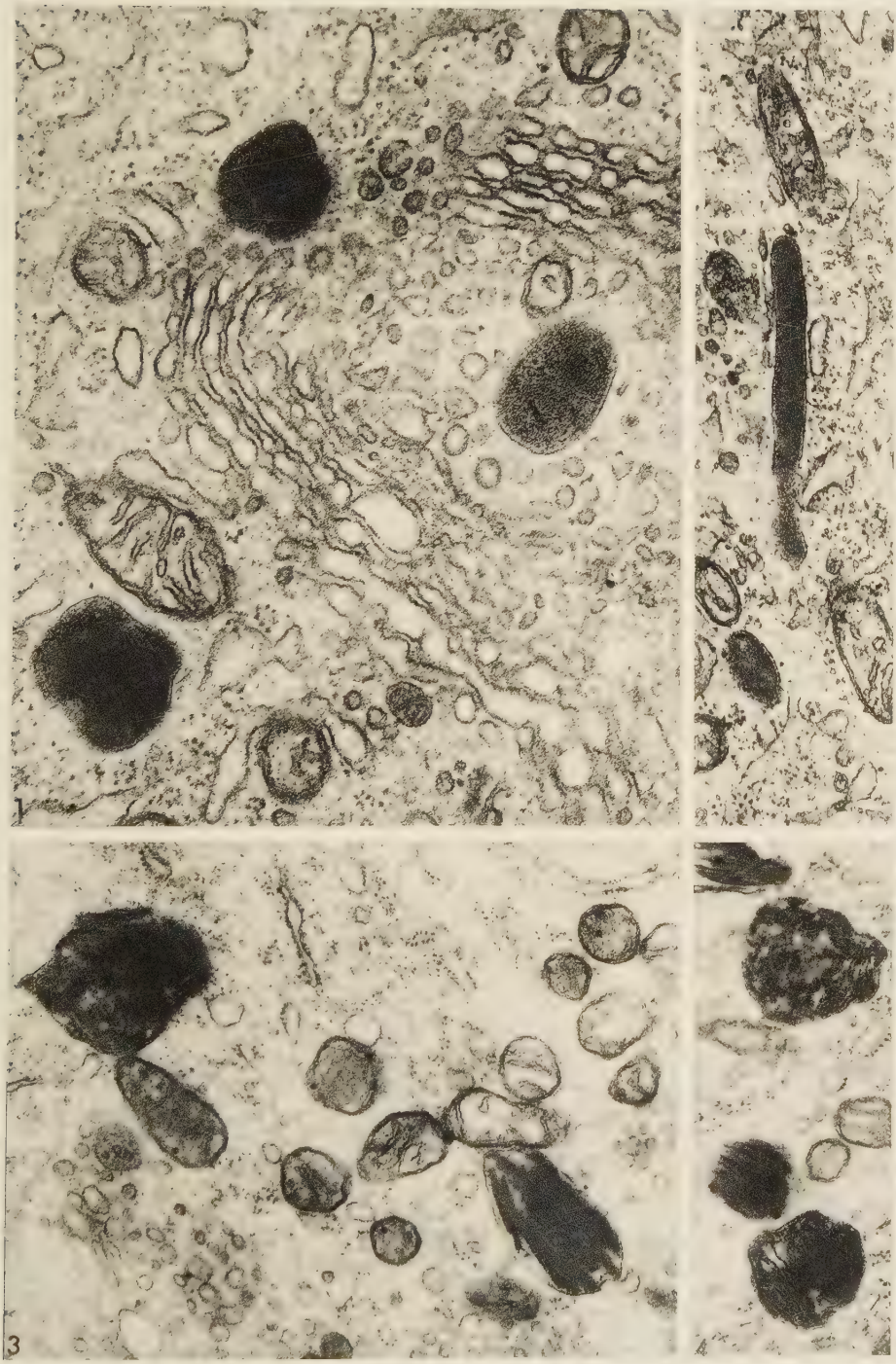
1

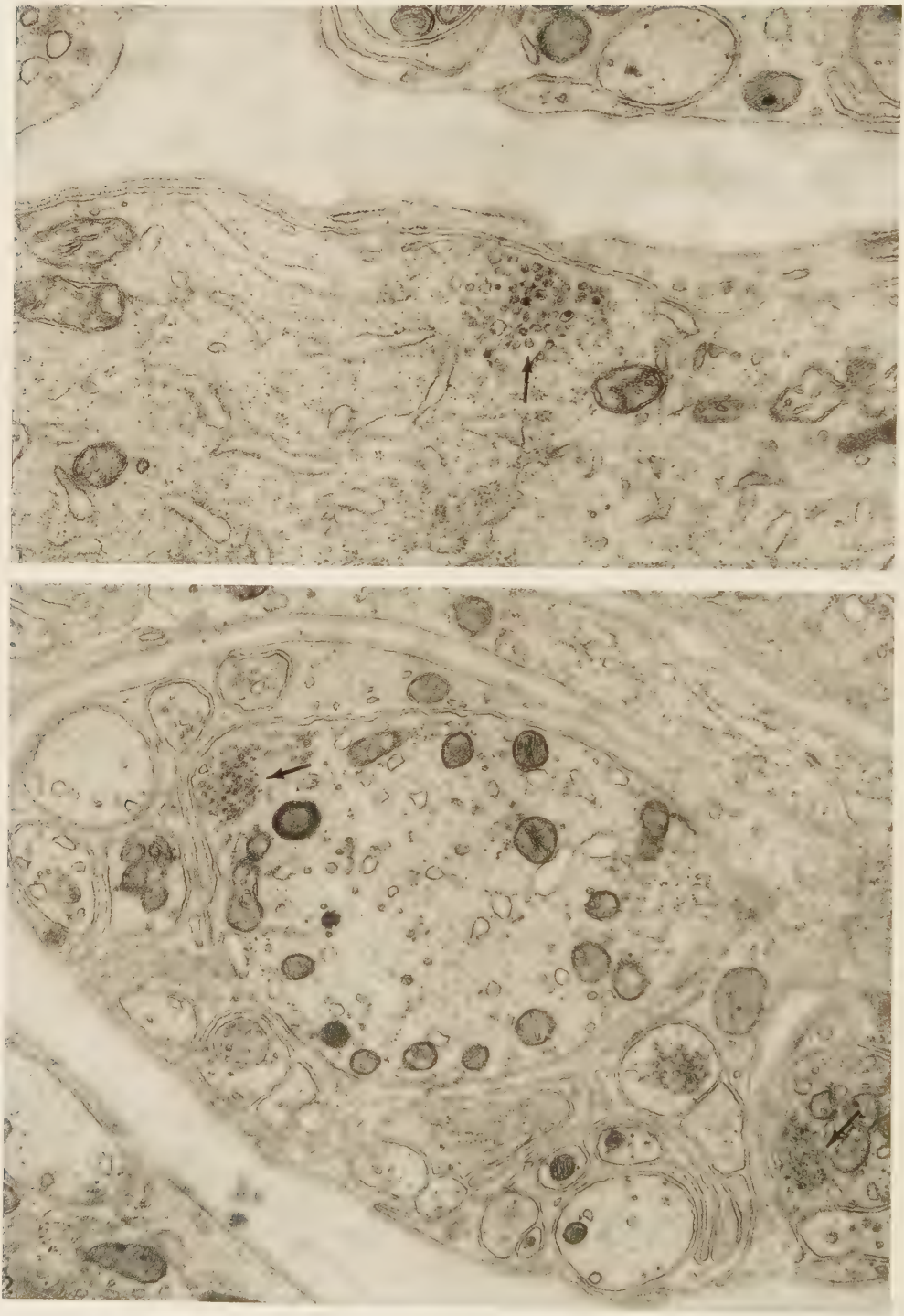


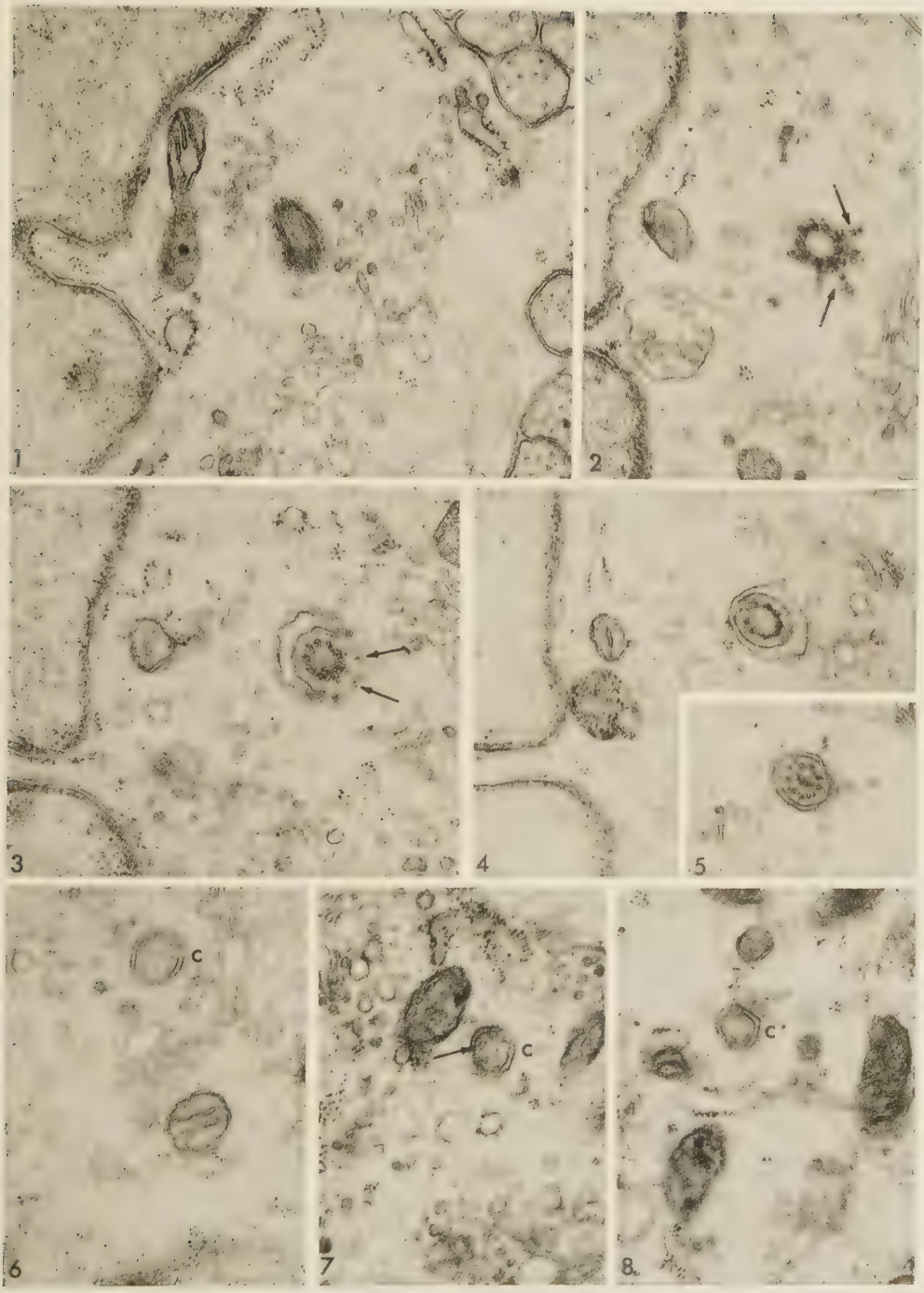
2





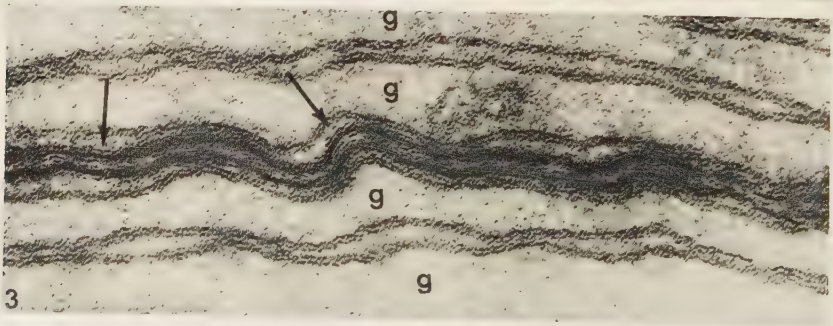

1
2
3
4

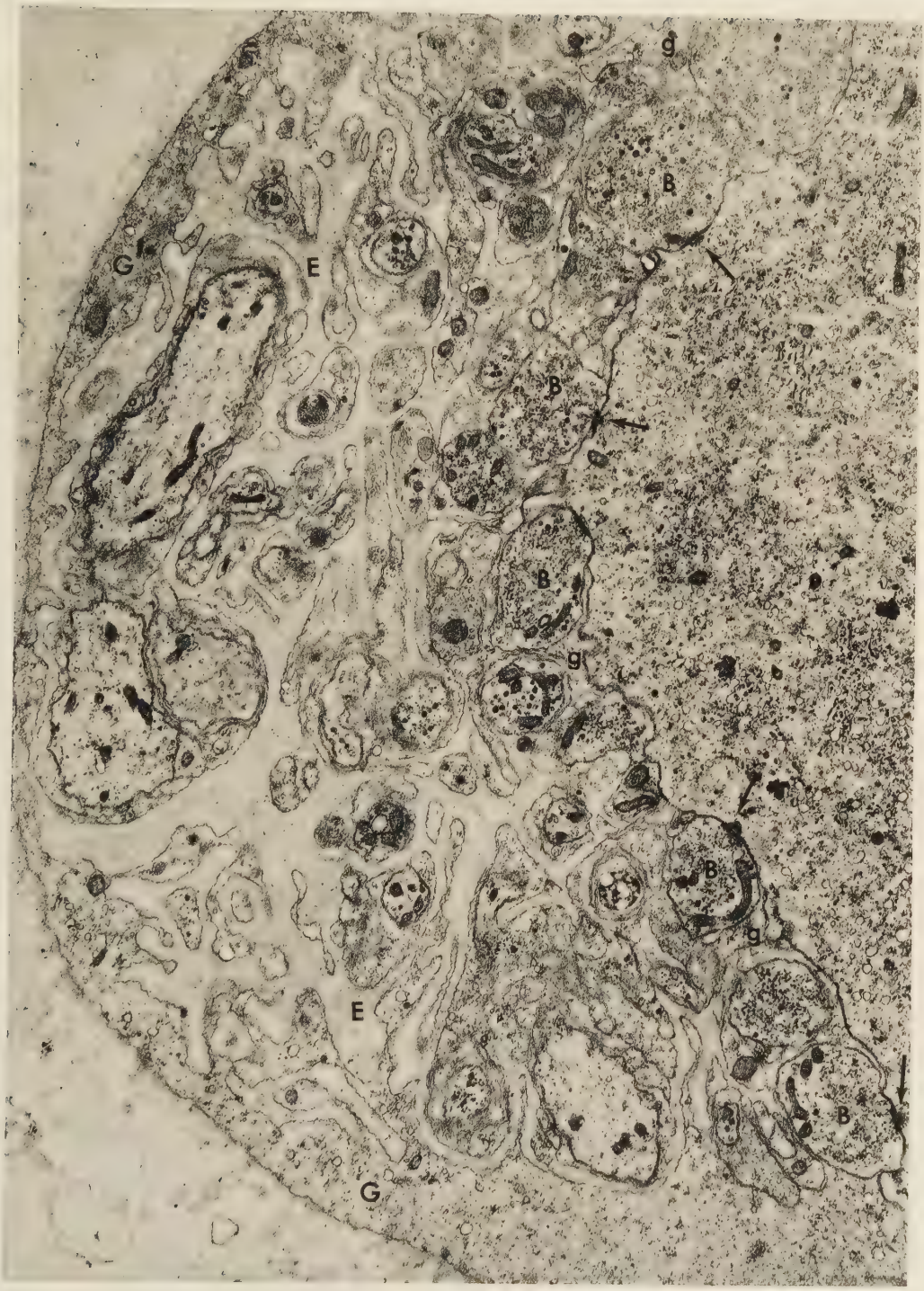


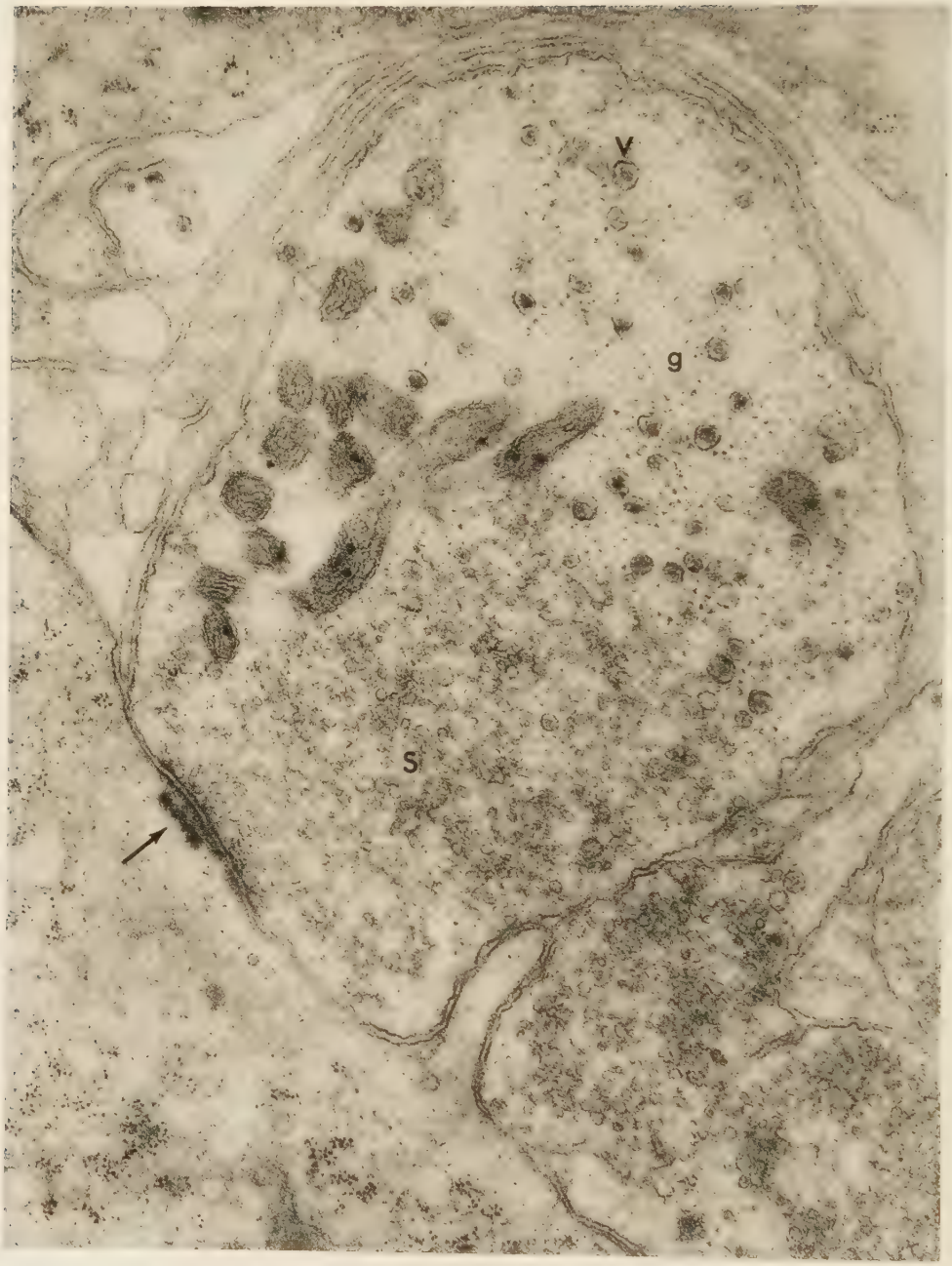

1
2
3
4
5
c
6
c
7
c
8

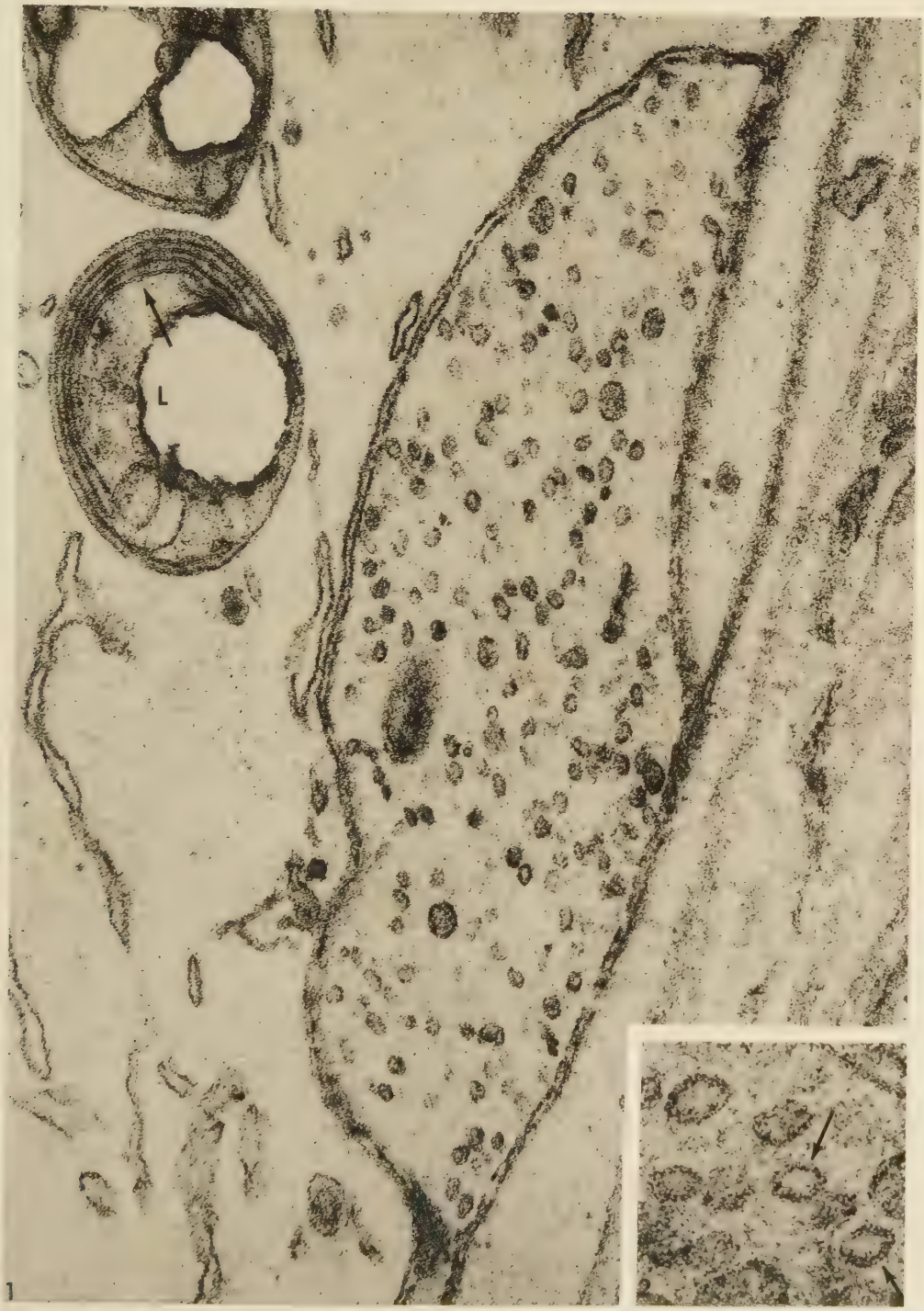
G
2
T

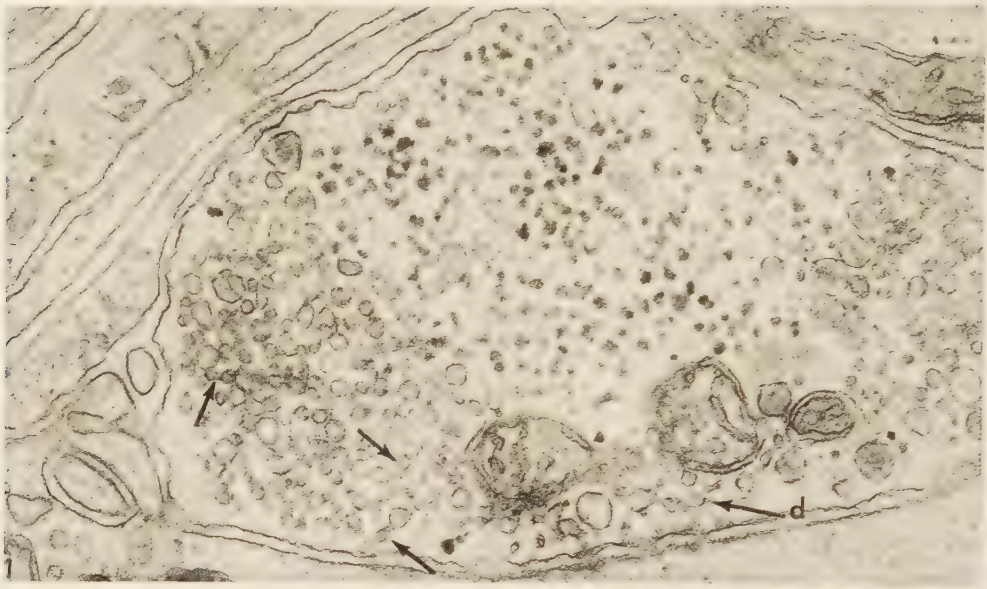
G
T
2


g
g
g
g
3

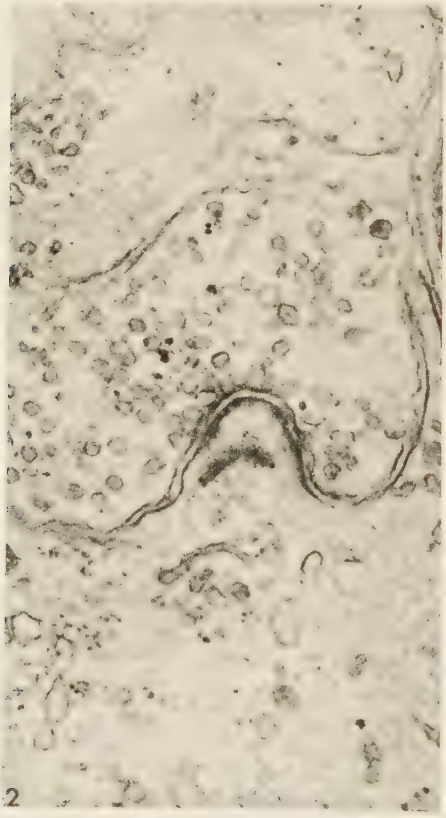

g
B
G
E
B
B
g
B
g
E
B
G


V
g
S

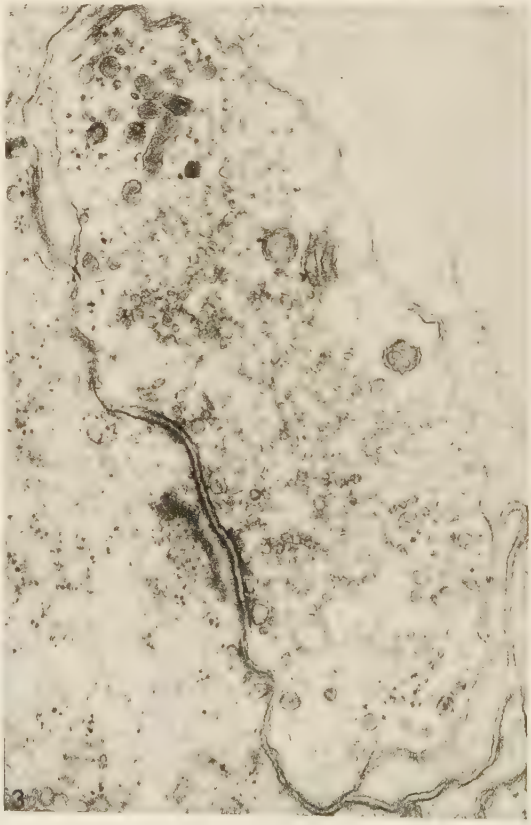

L
1
2



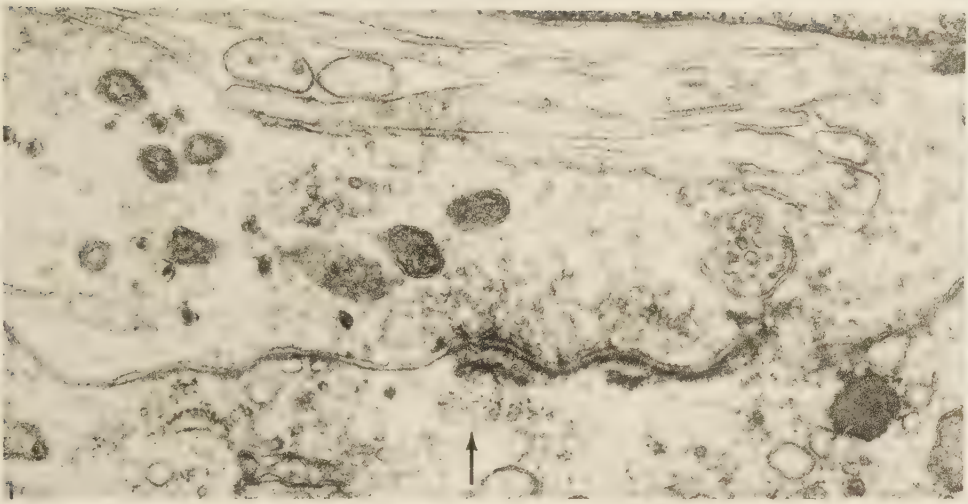
1

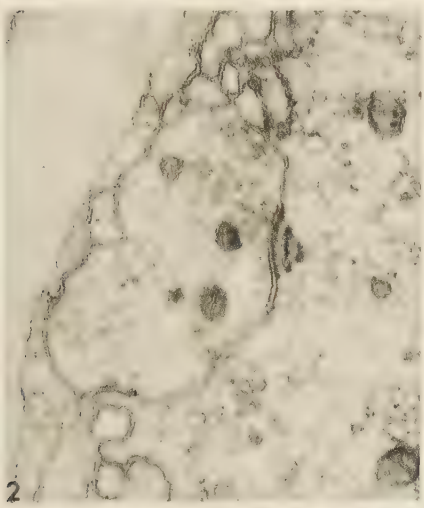


2

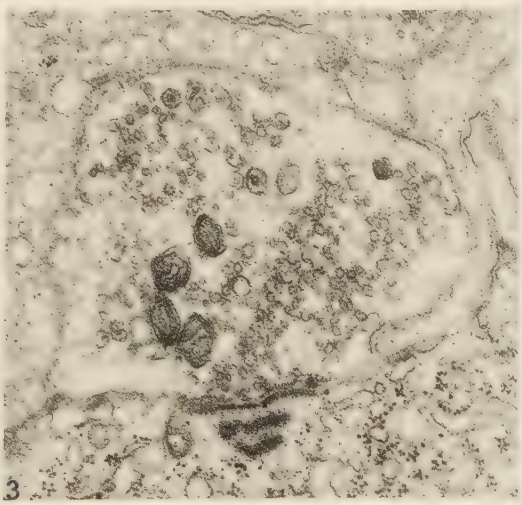


3

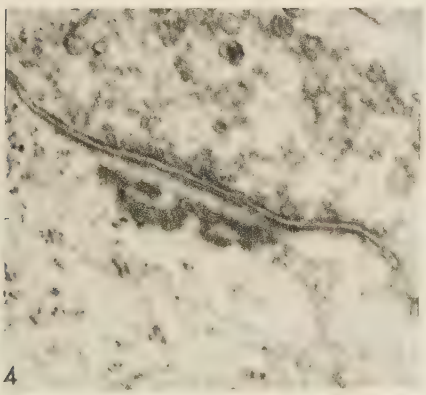




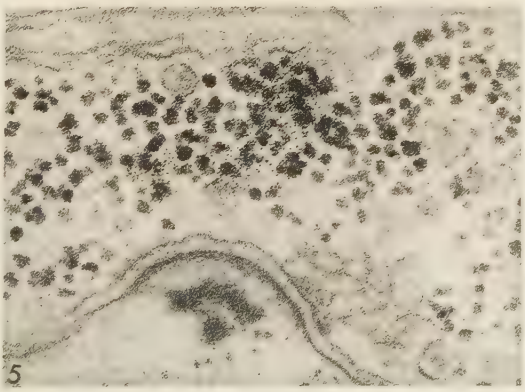
2



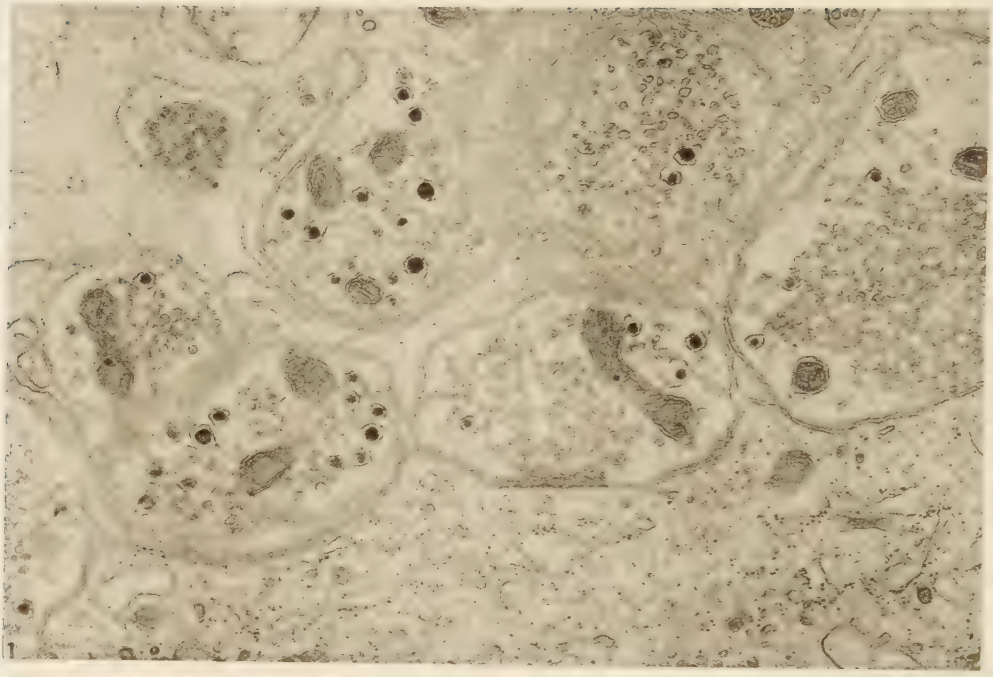
3

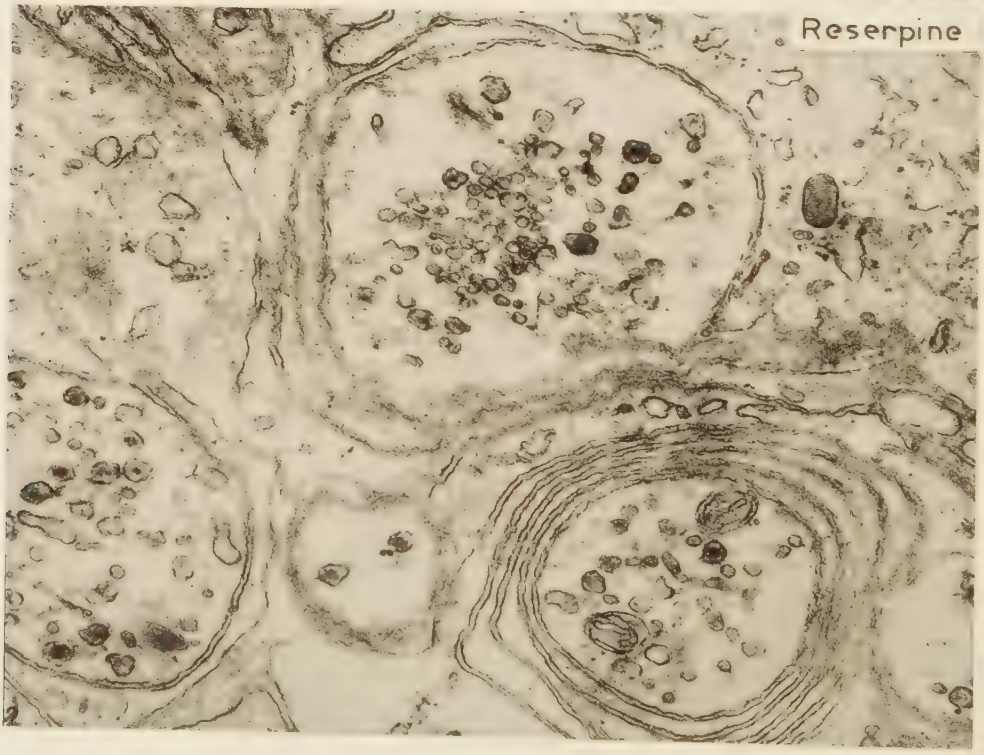


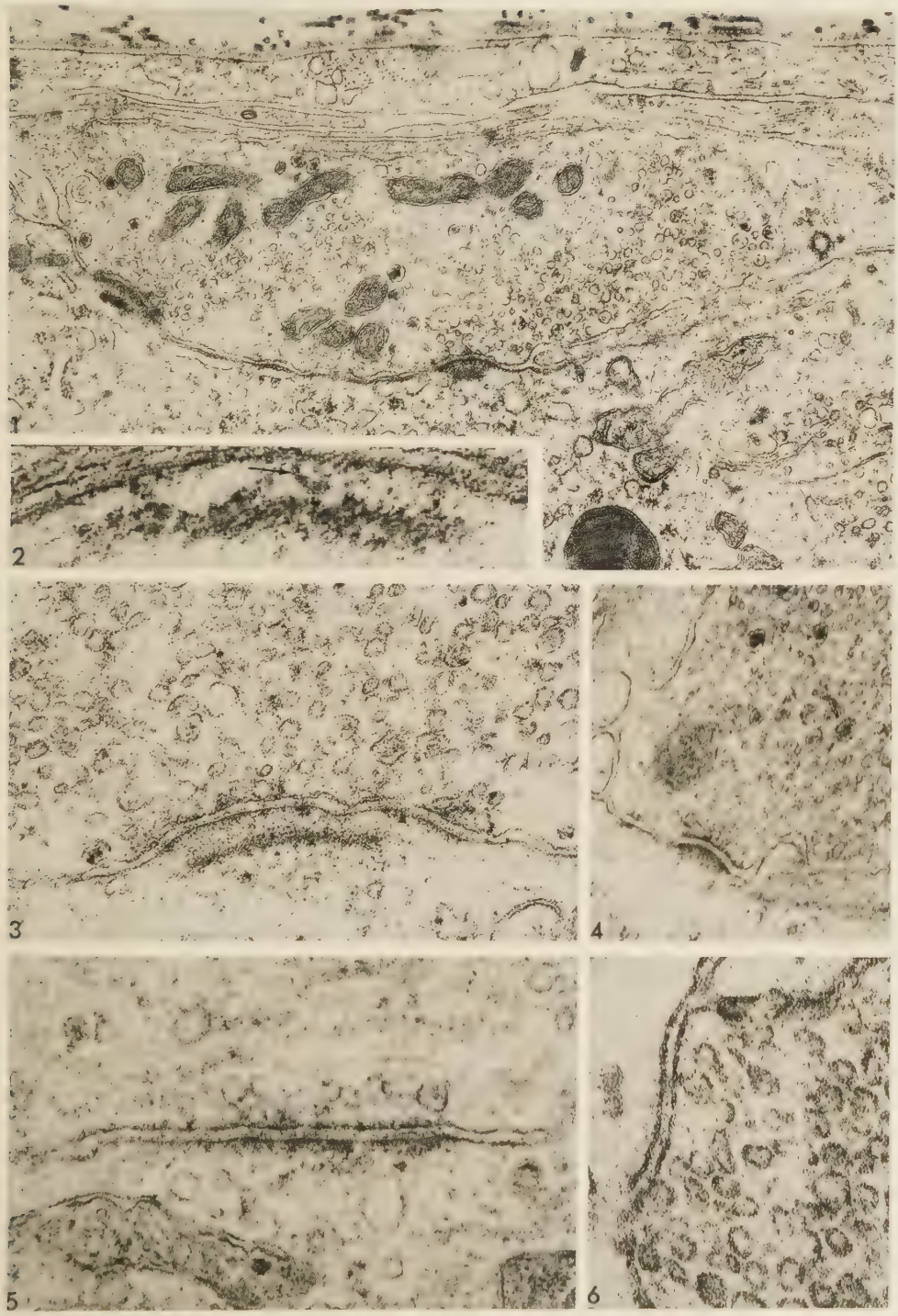
4

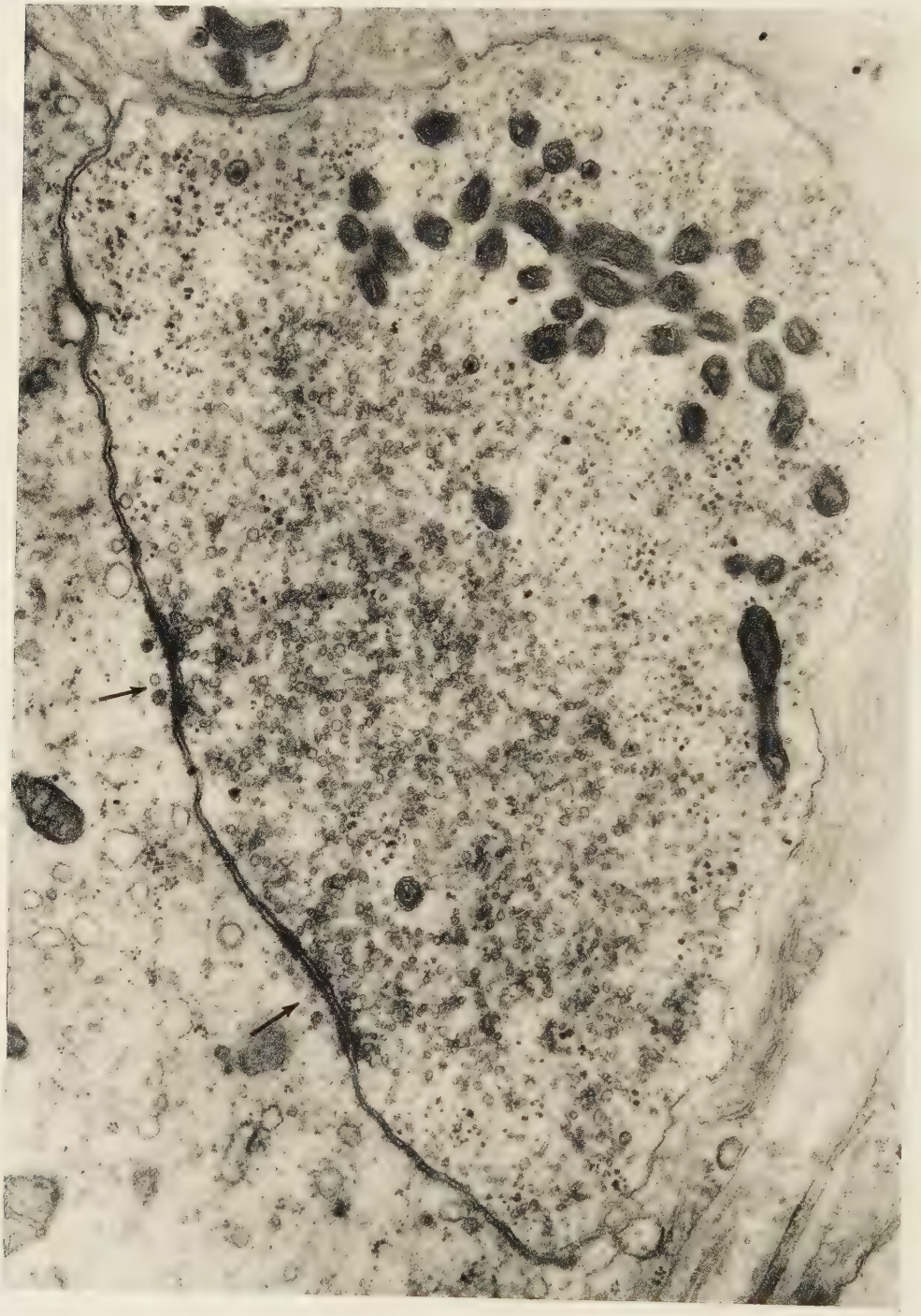


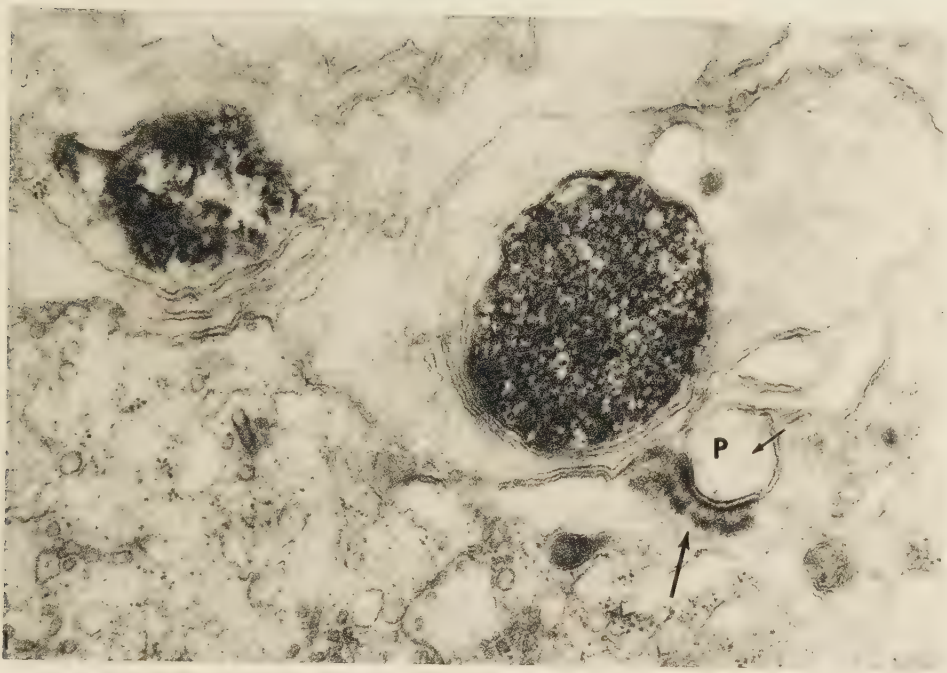
5

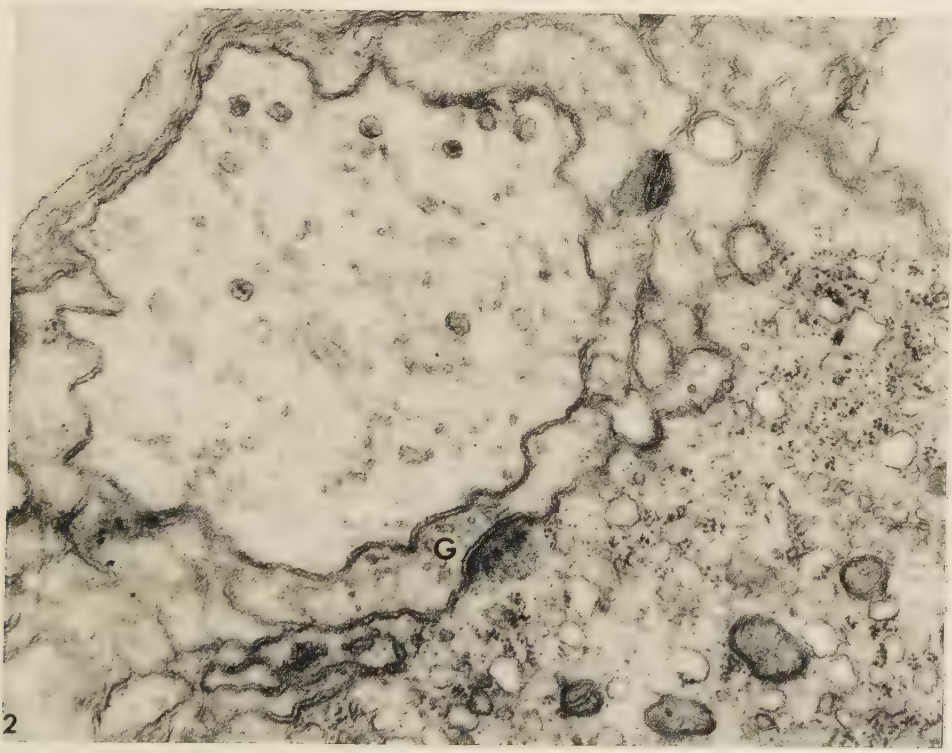



Reserpine

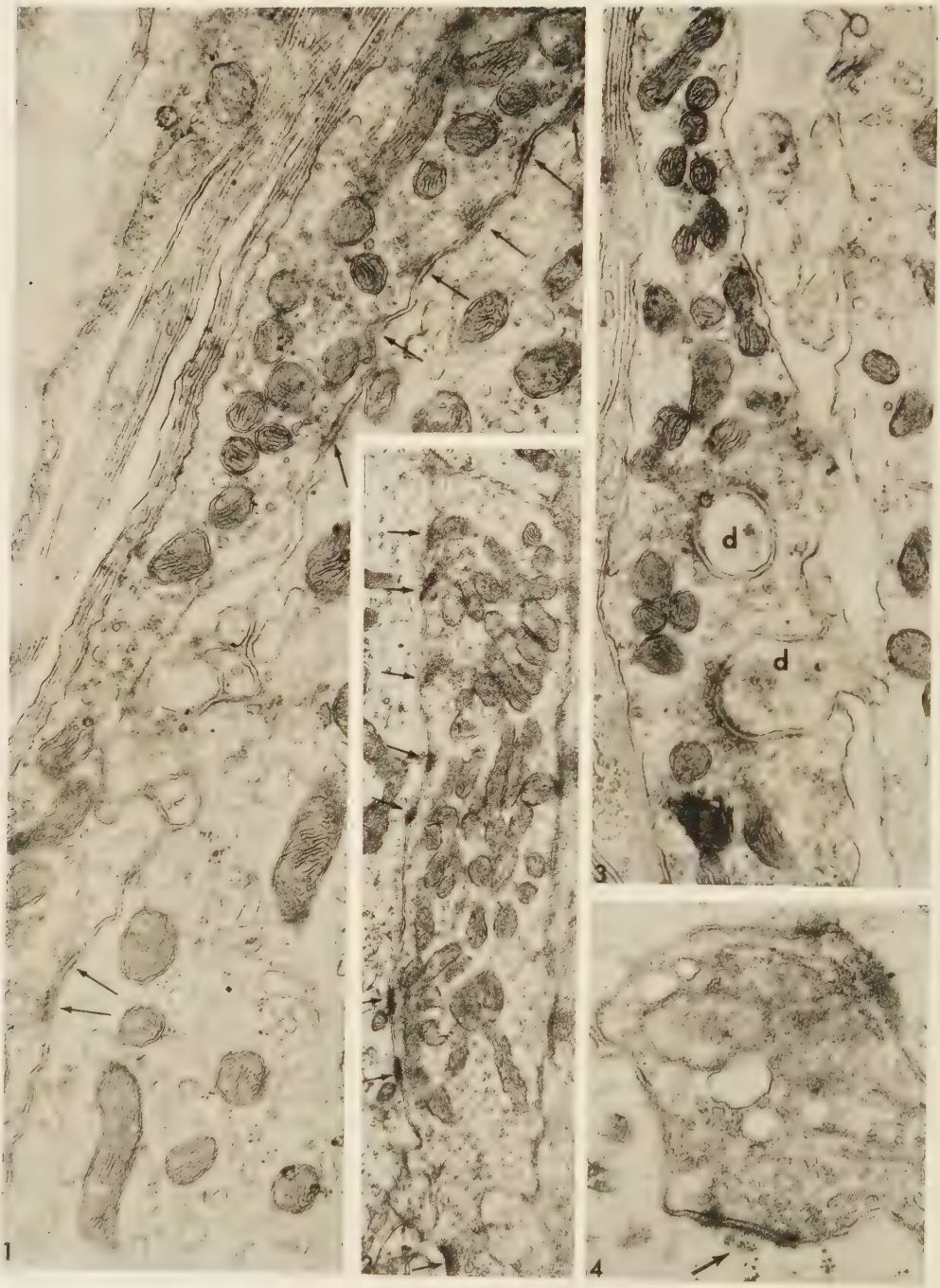

1
2
3
4
5
6

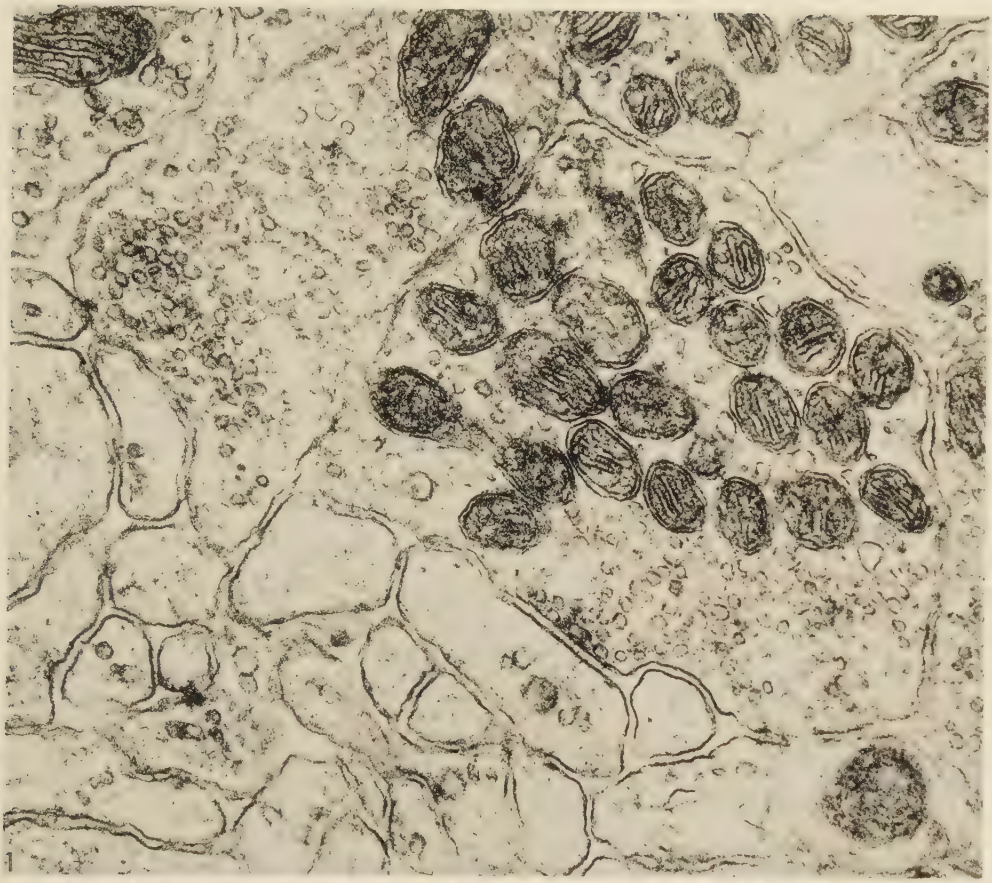




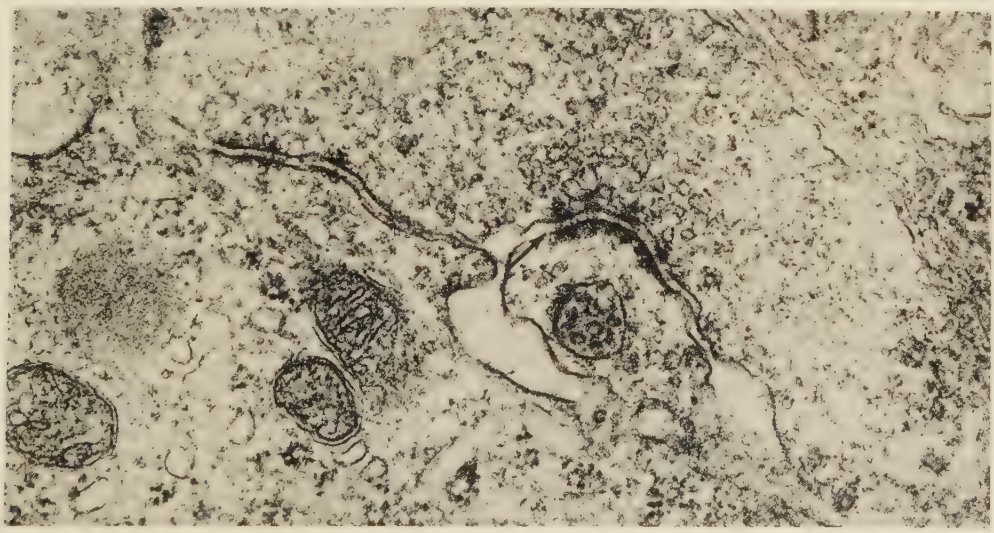


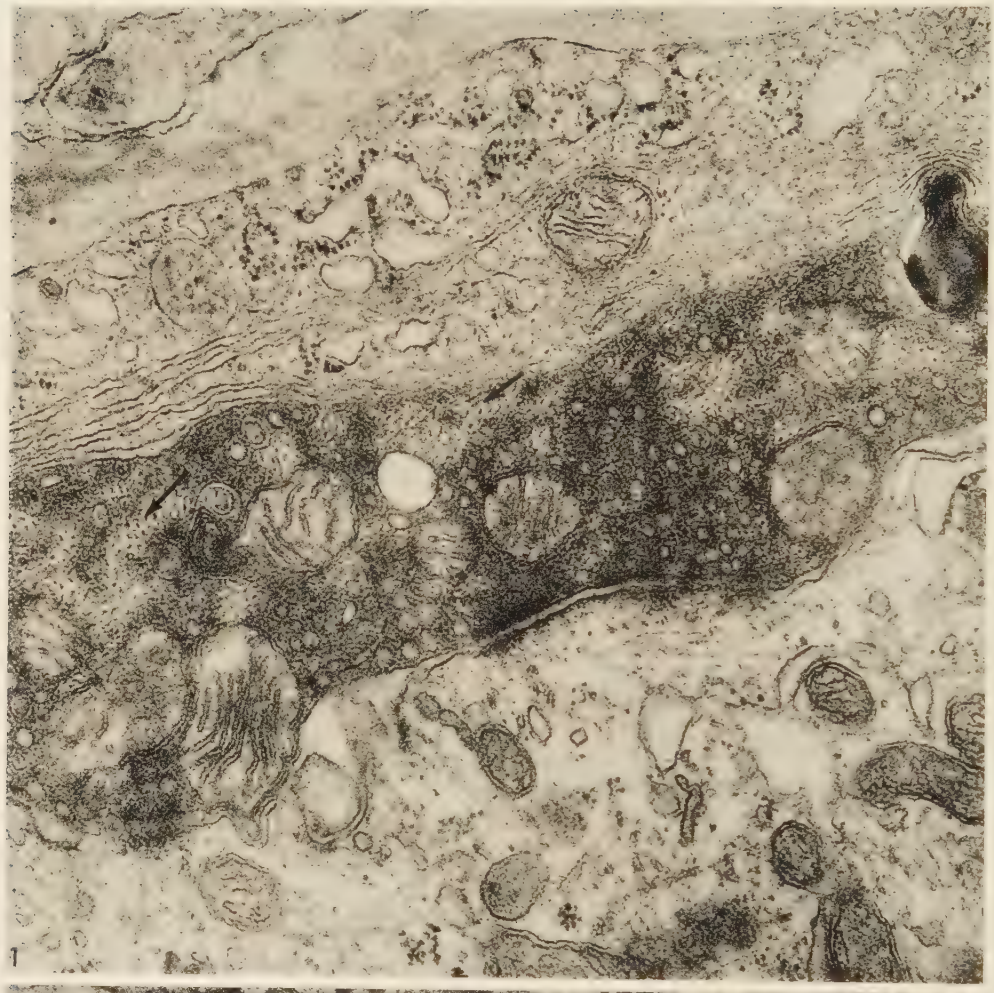
2


d
d
1
2
3
4

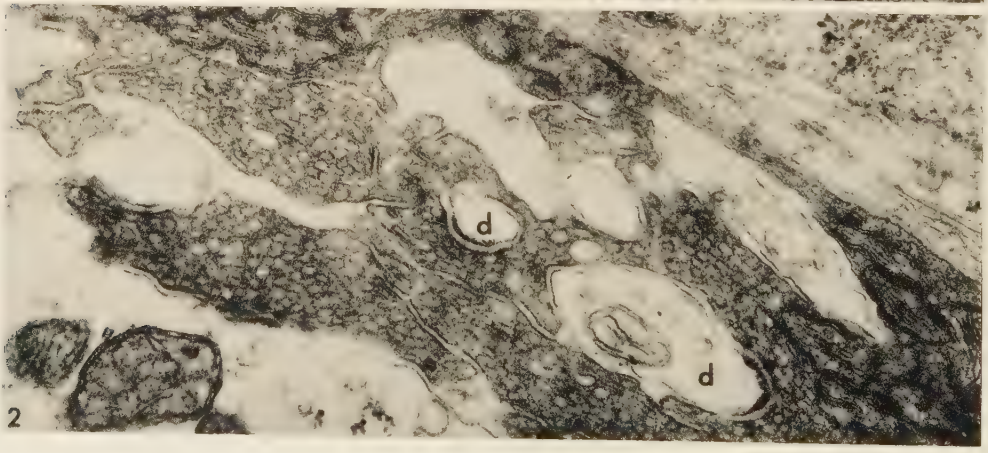


1

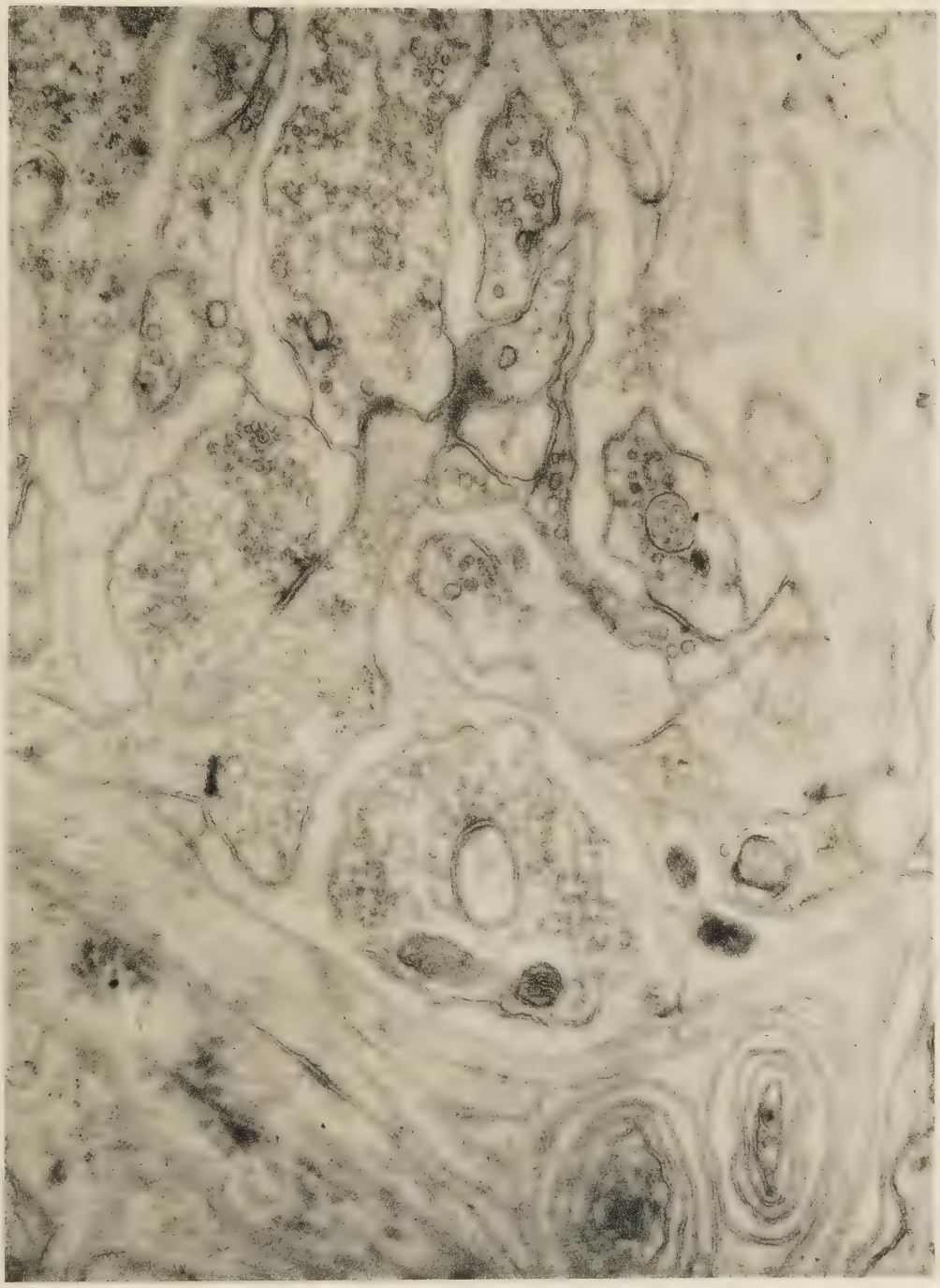


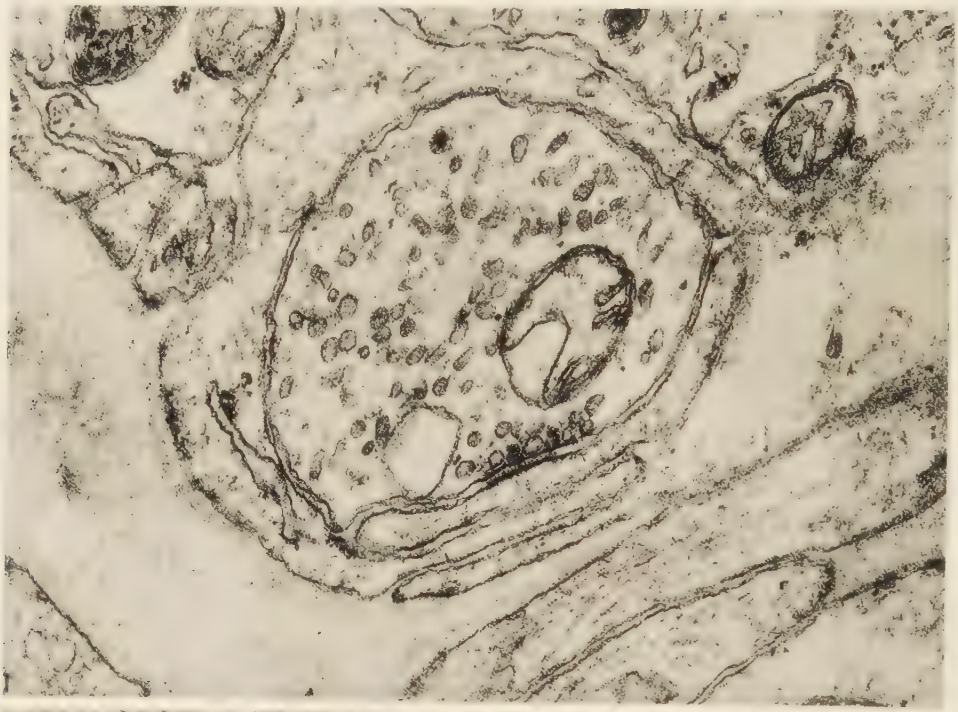


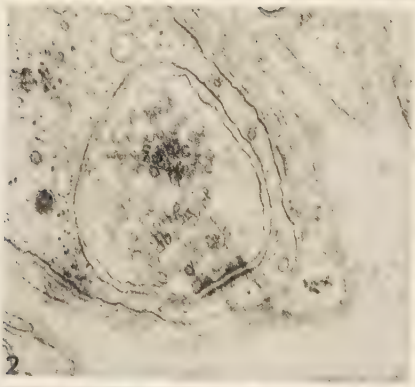
1

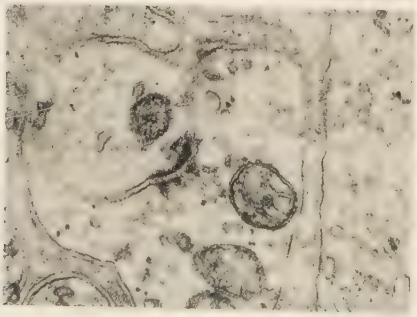


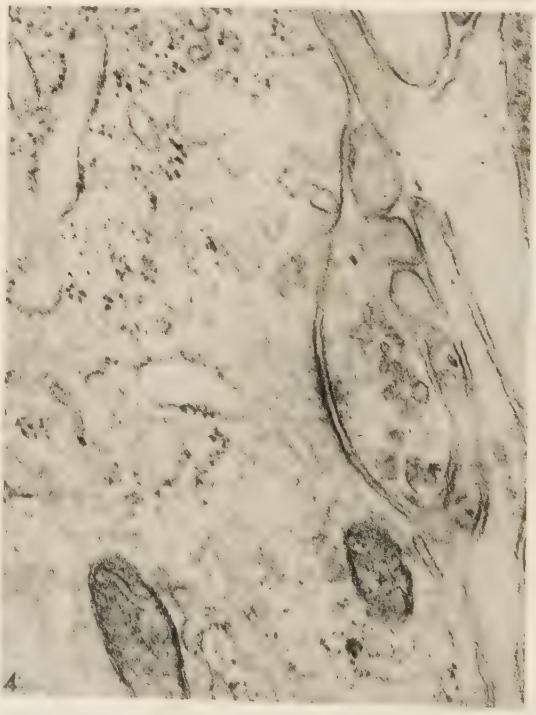
2

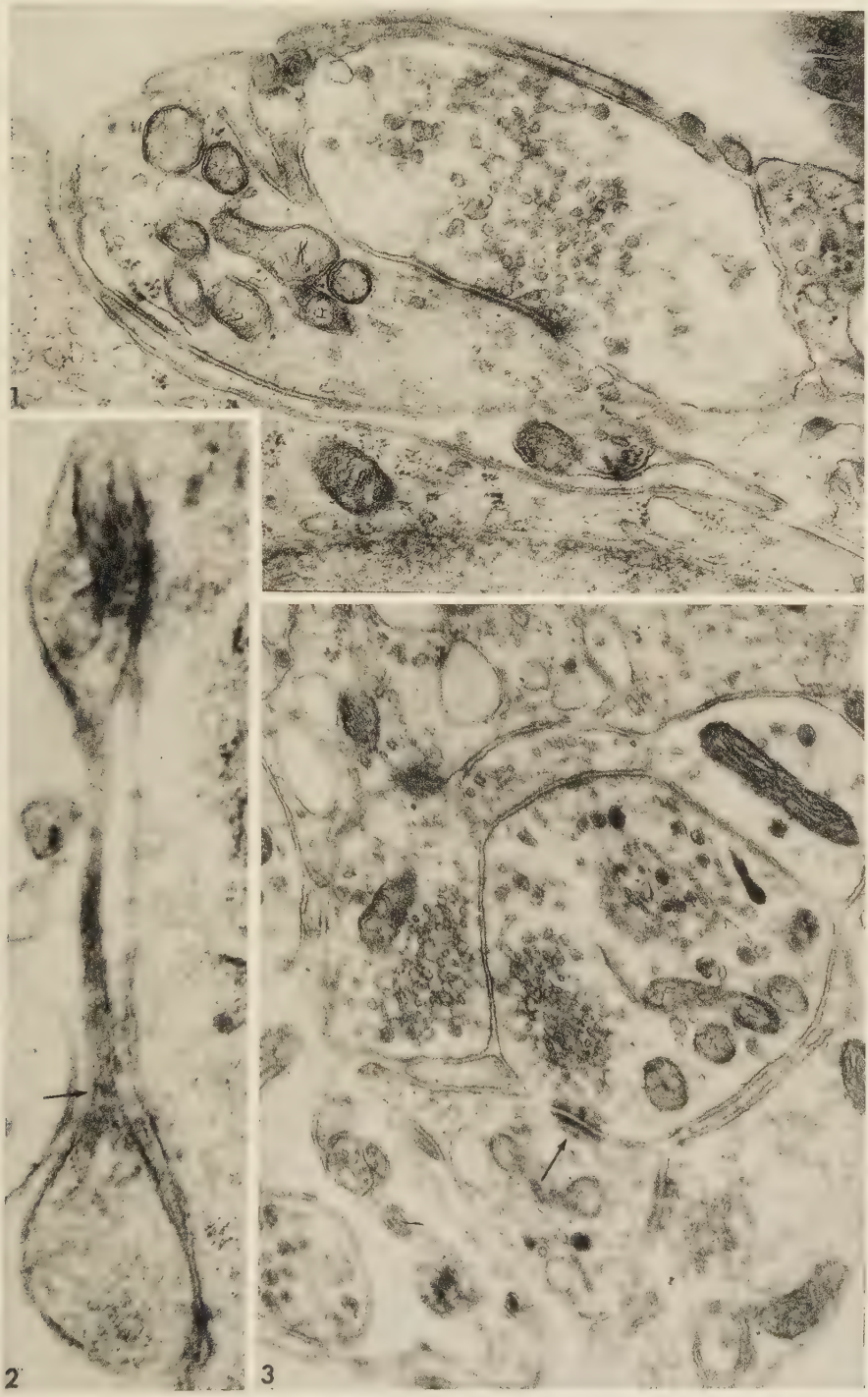


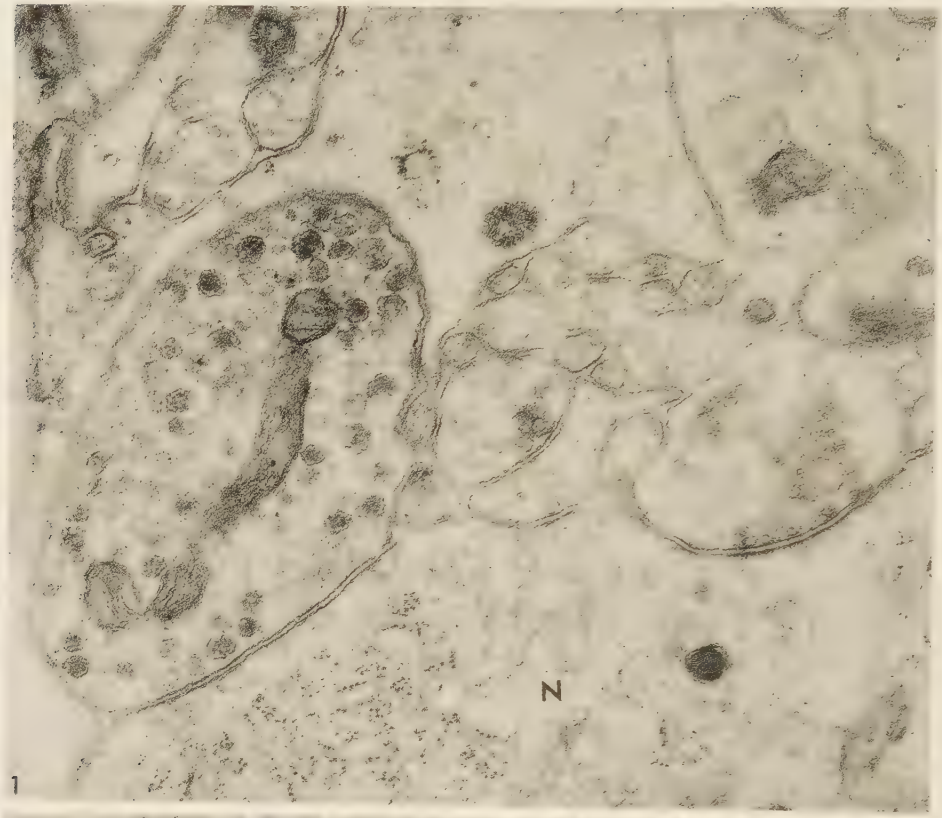




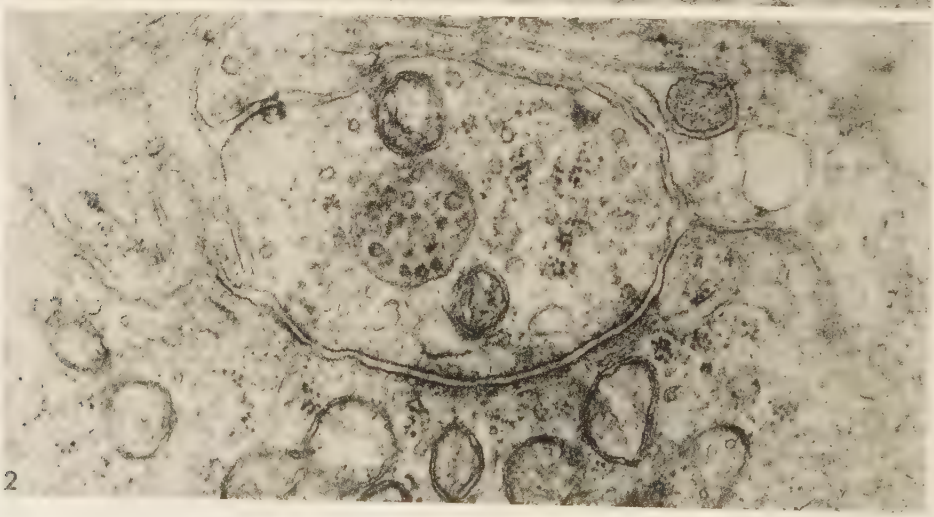




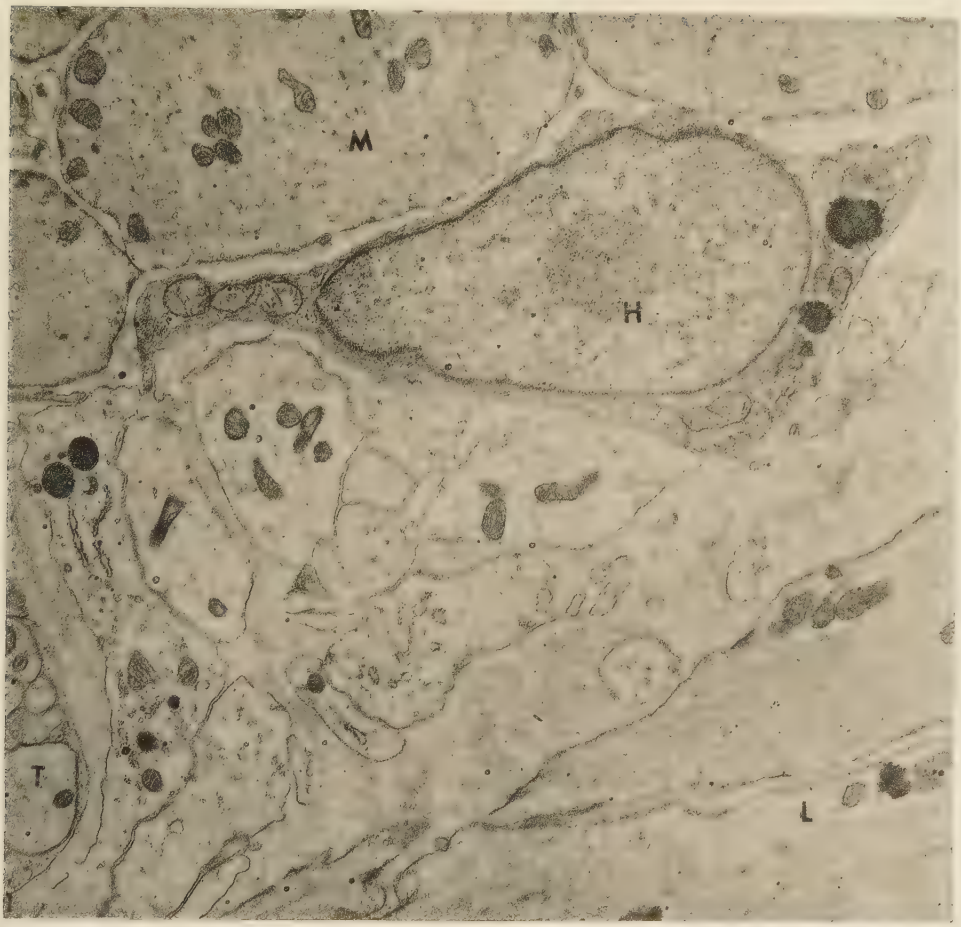

1
2
3

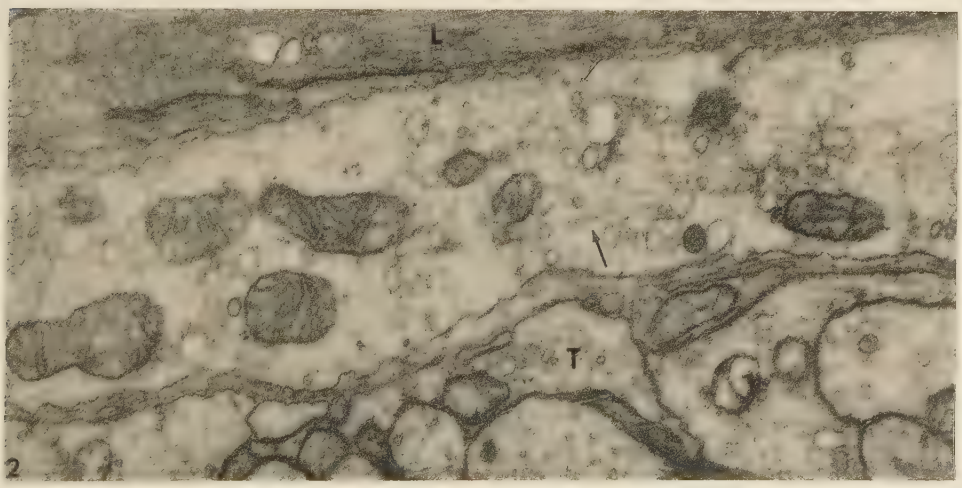


1

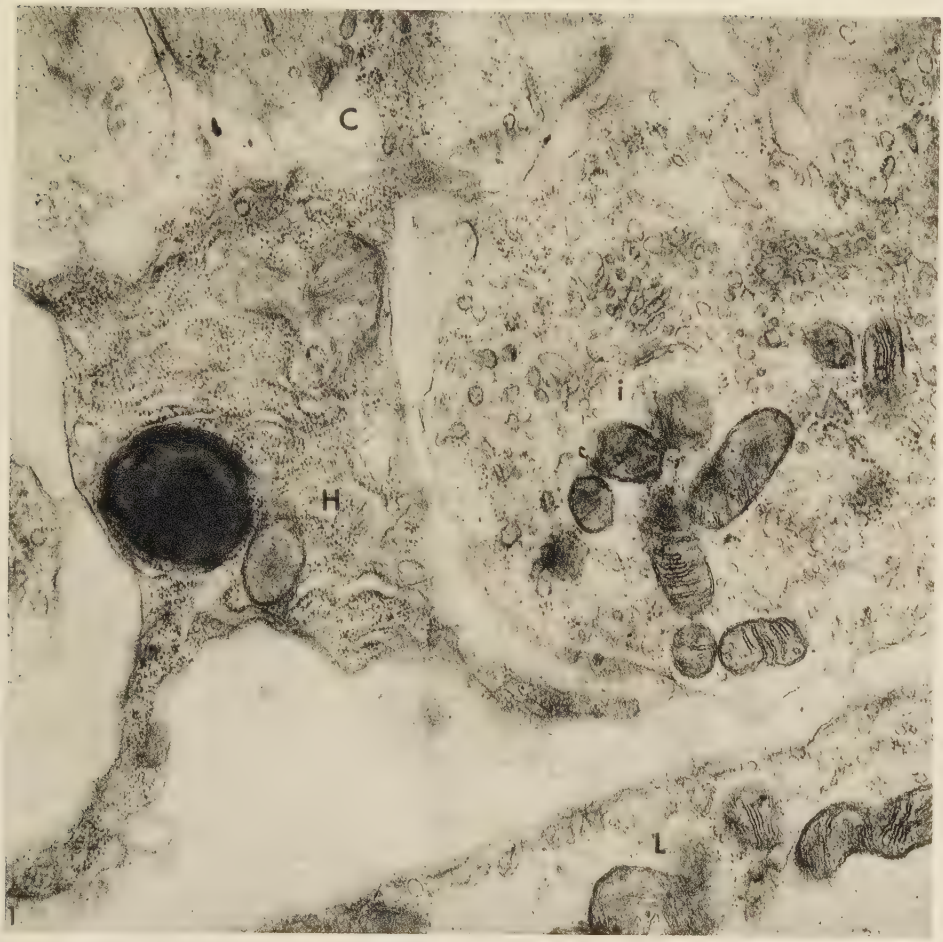


2

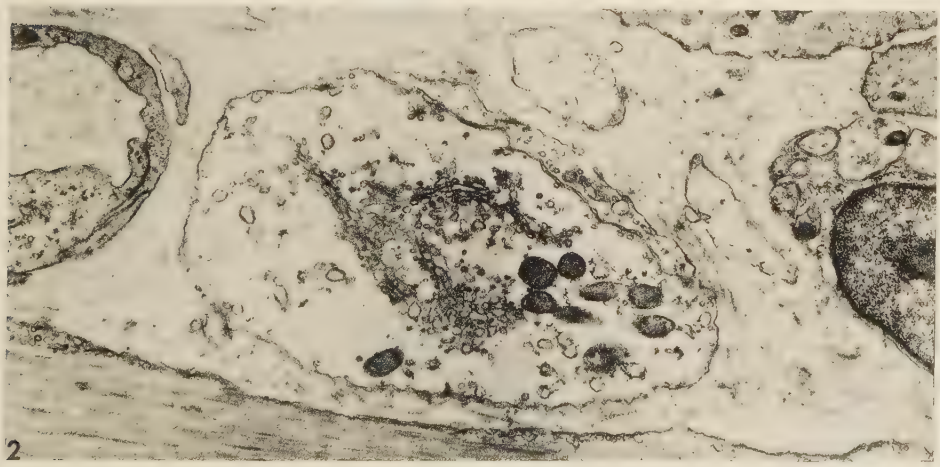

M
H
T
L


L
T
2

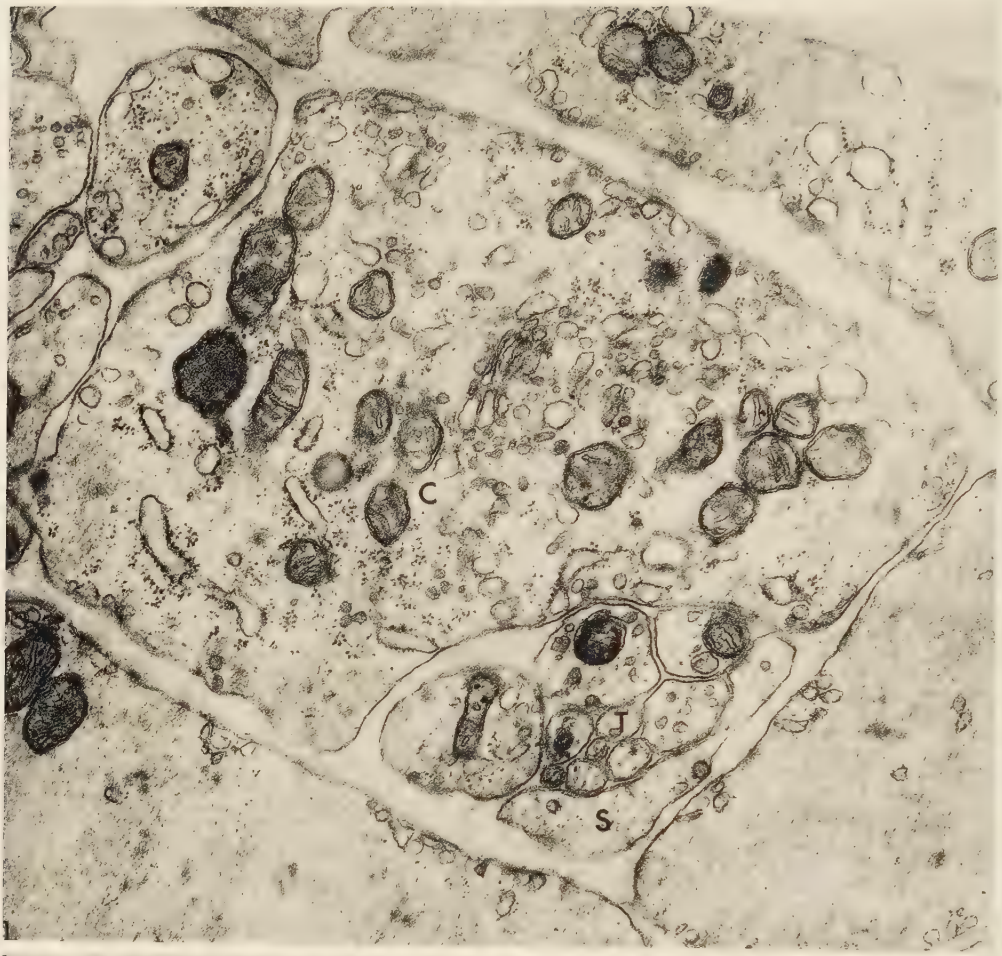
V
H
m
V



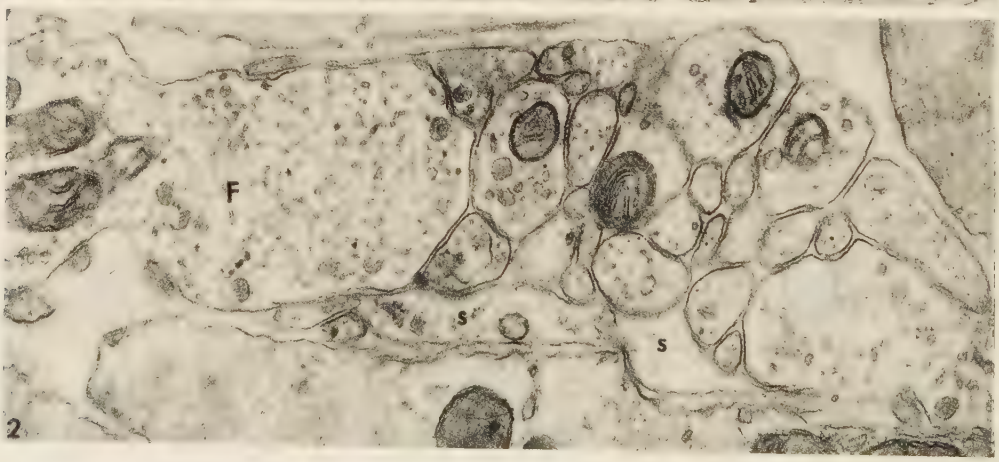
1



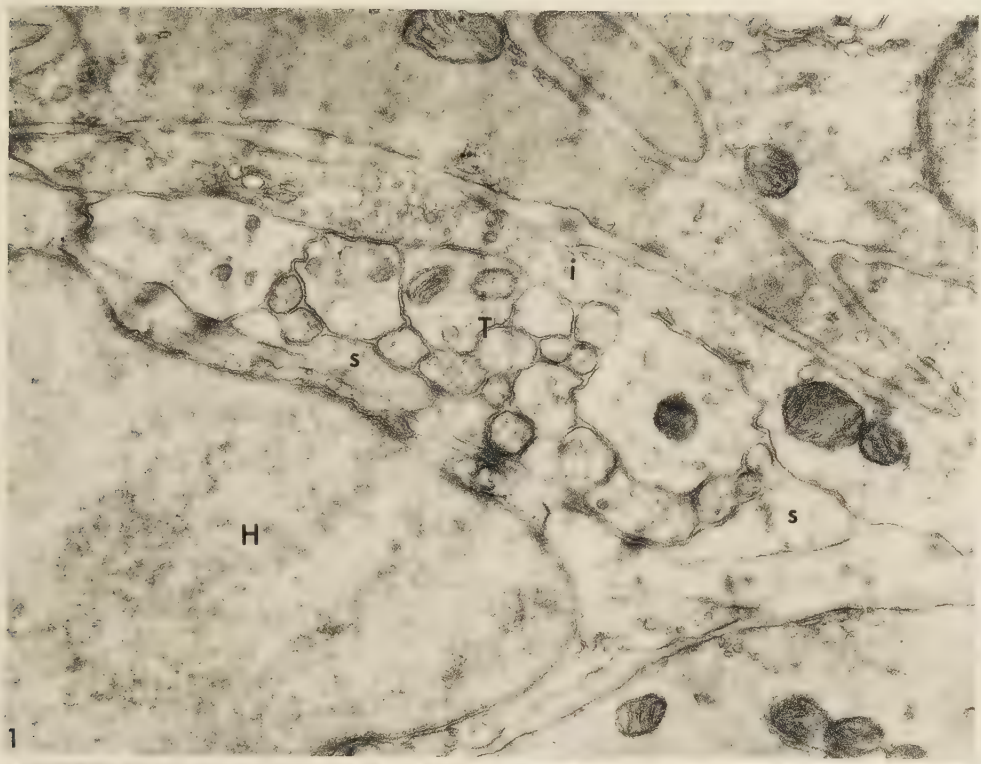
2

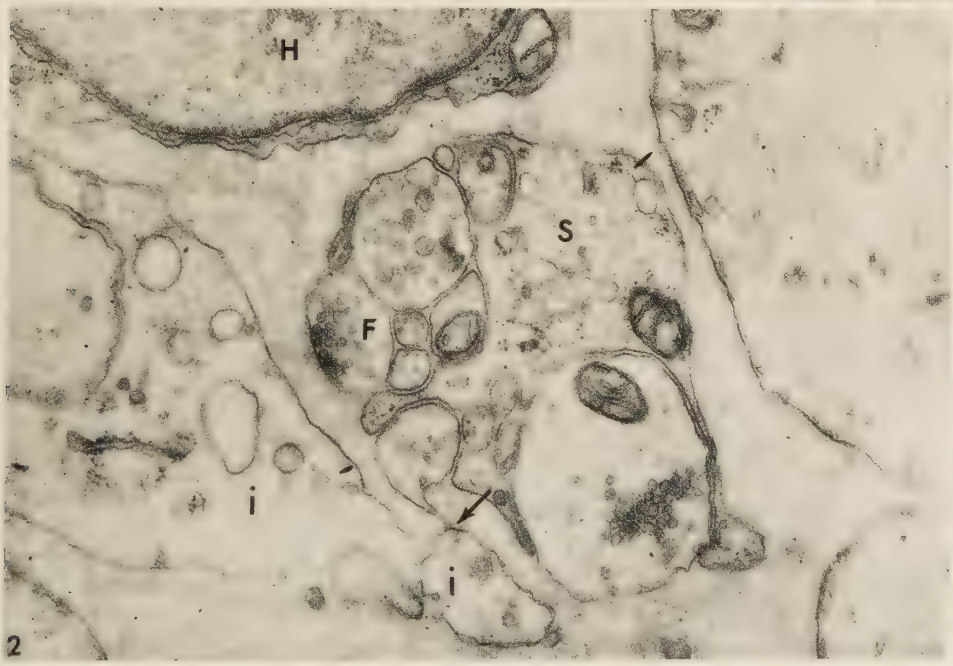


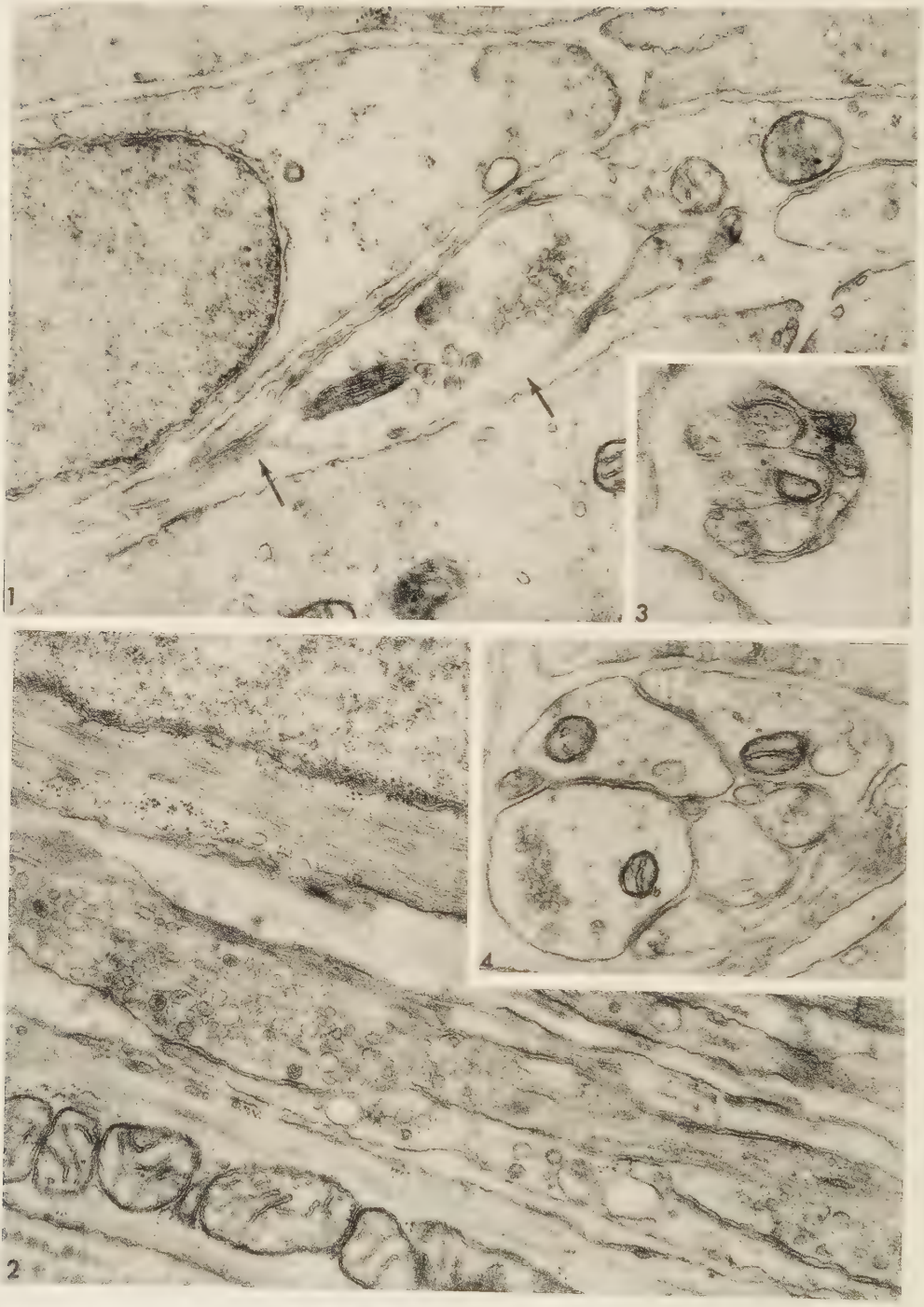
1

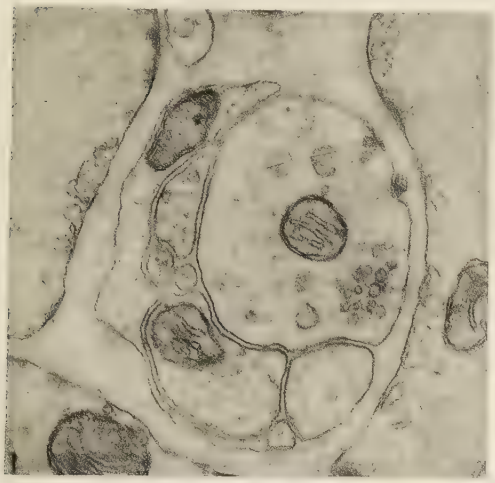


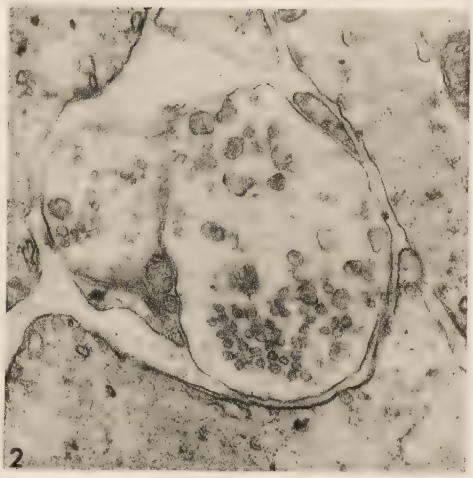
2

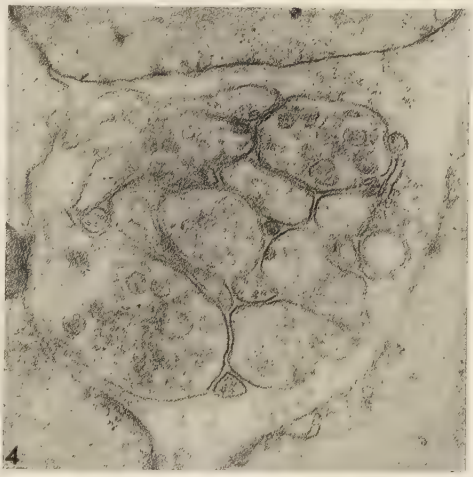

i
T
s
H
s
1

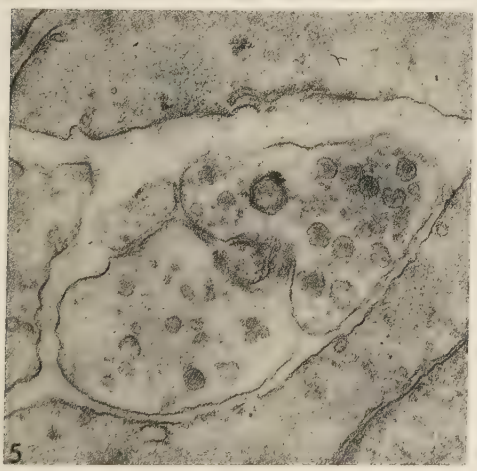

H
S
F
i
i
2

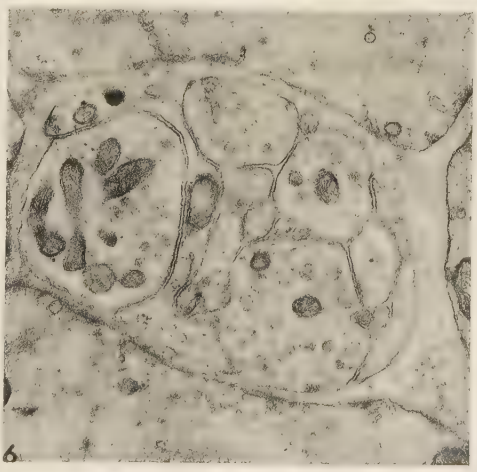

1
2
3
4

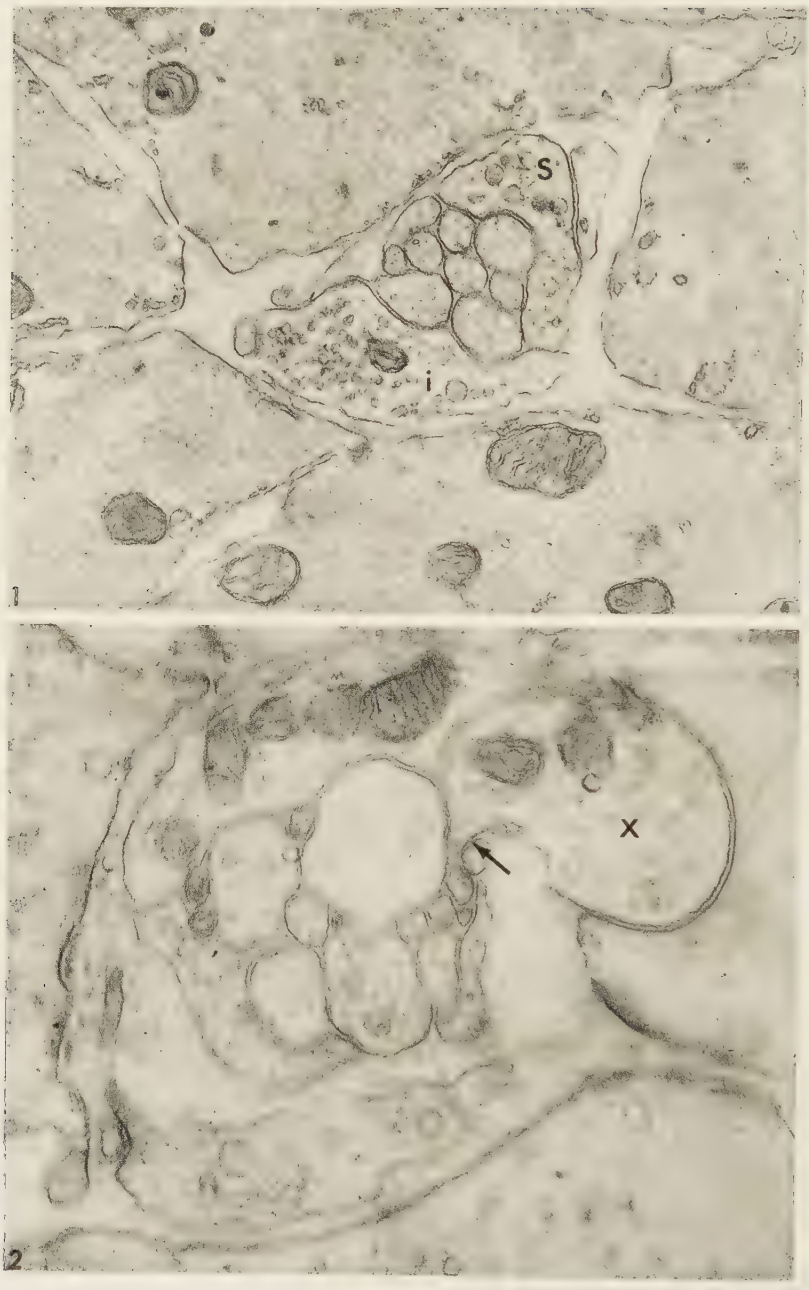


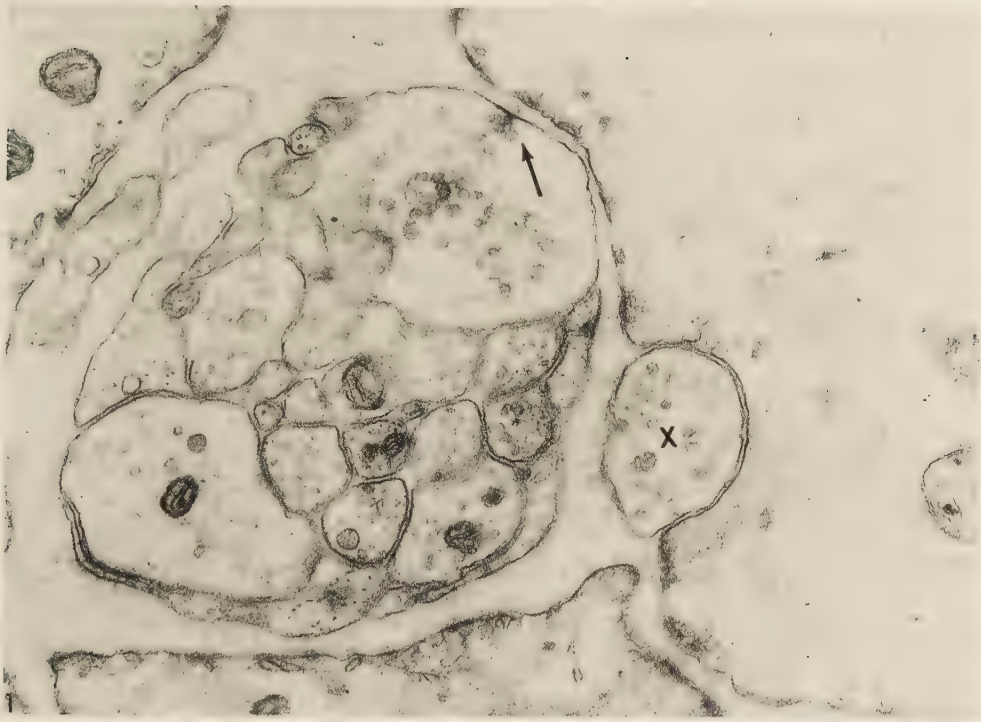




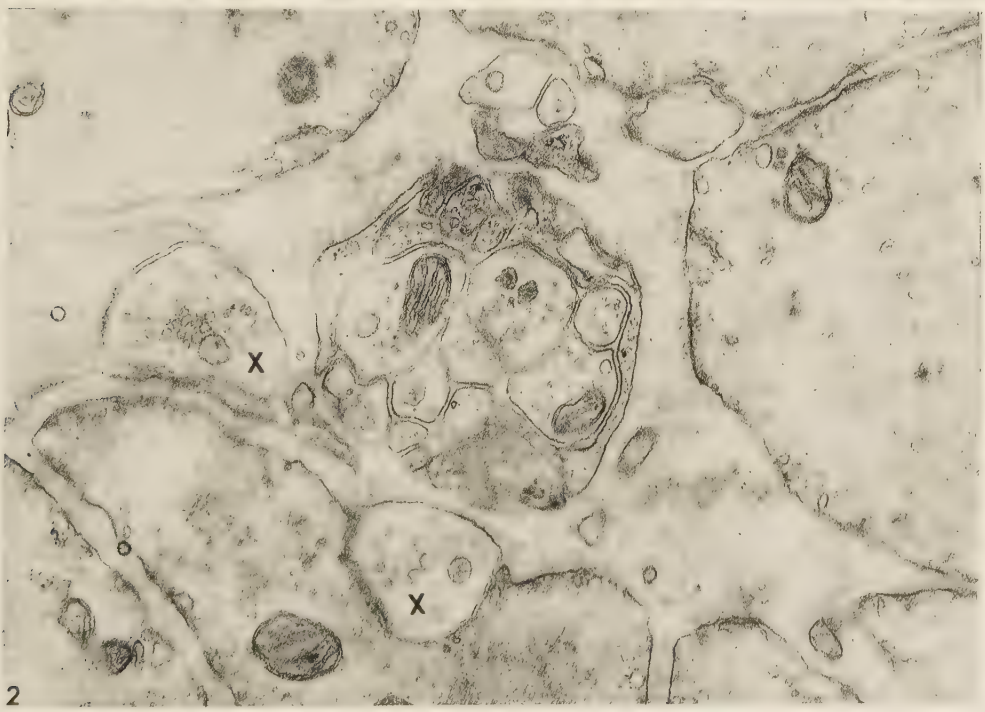




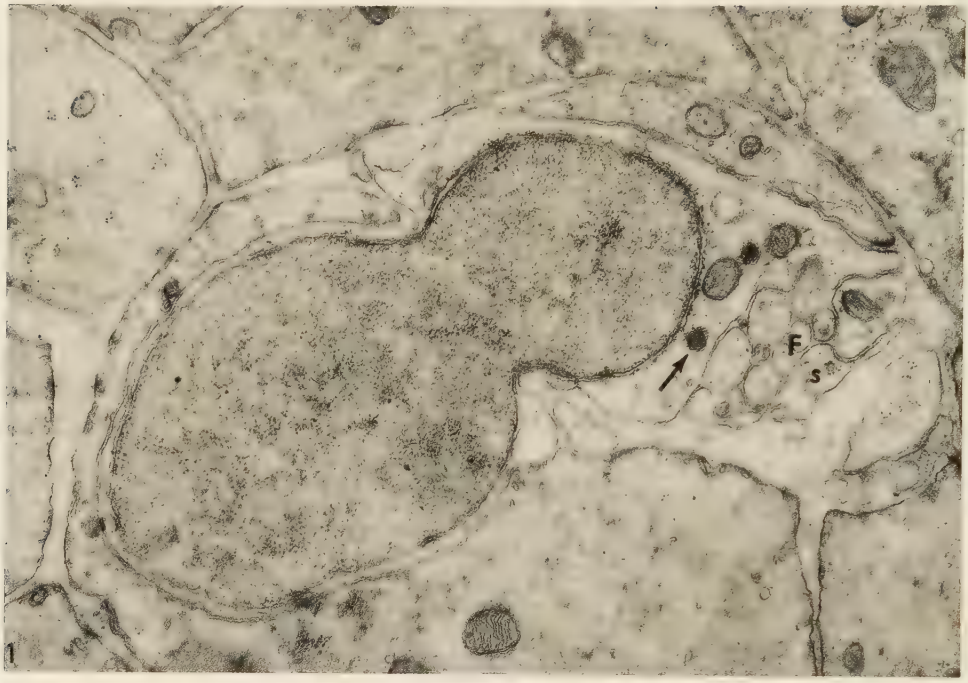

S
i
1
X
2

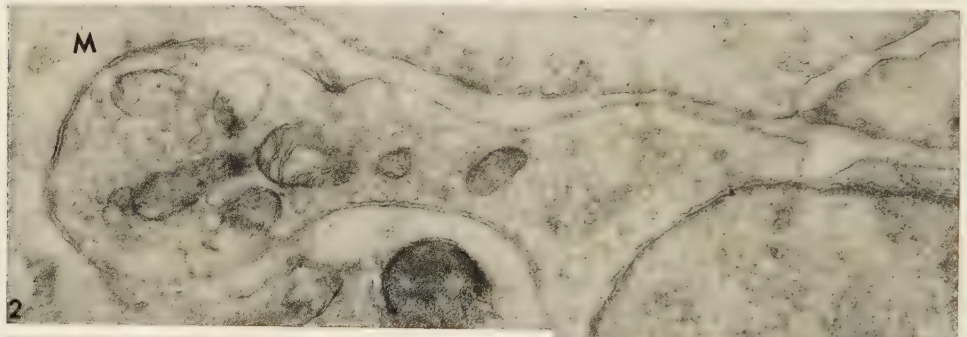


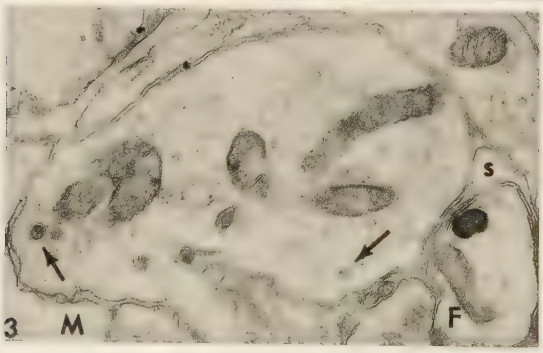
1

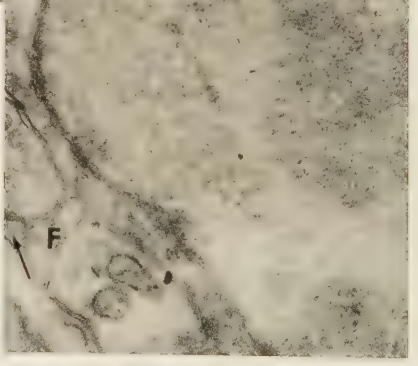


2

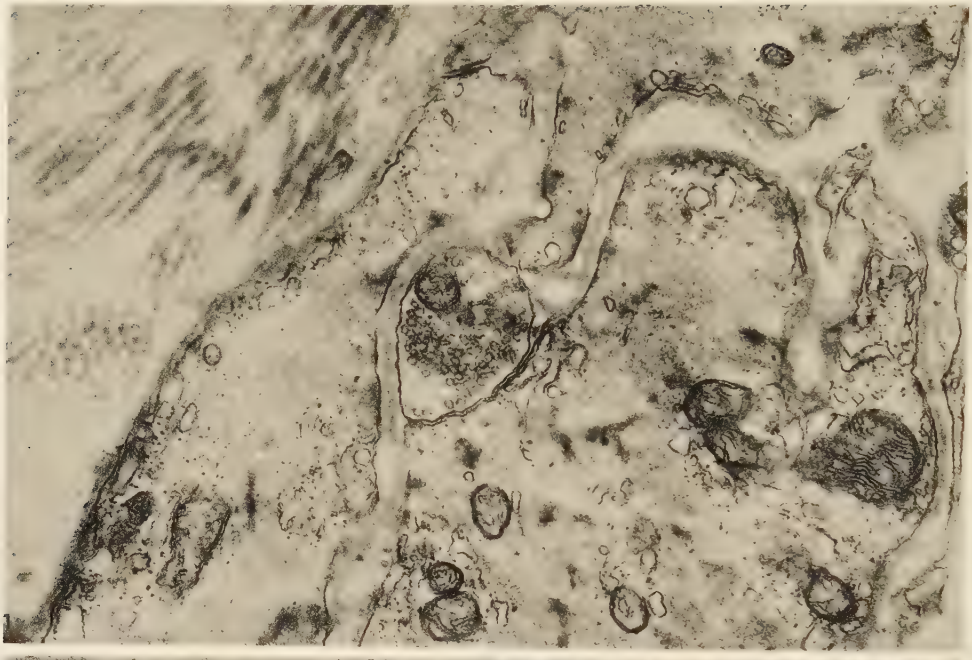

F
s
1

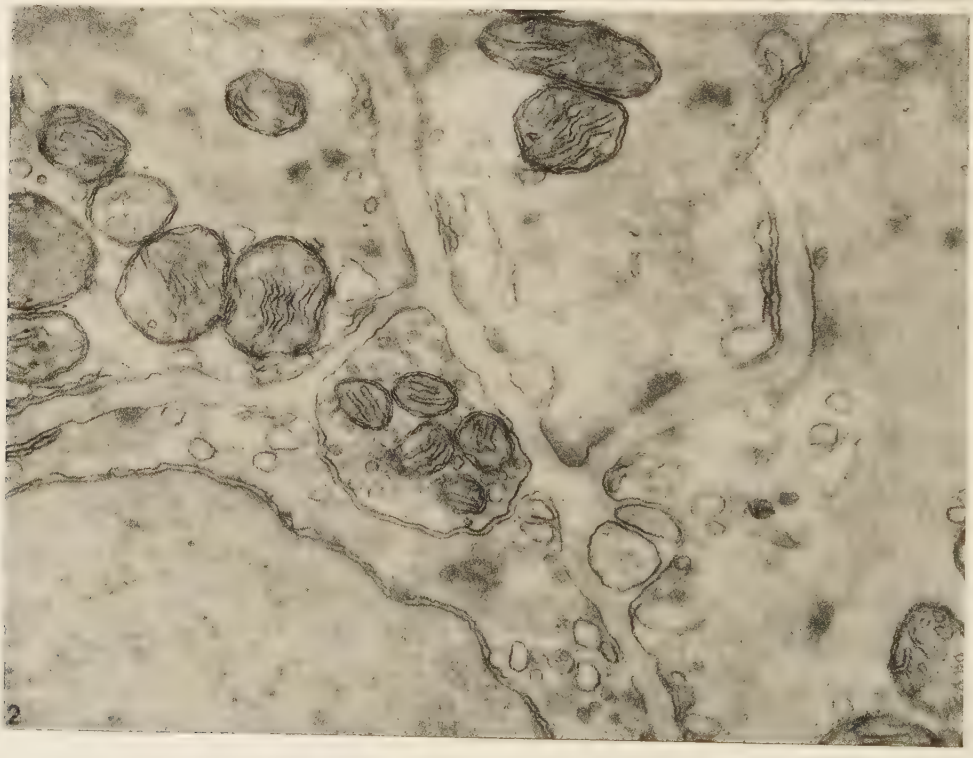

M
2

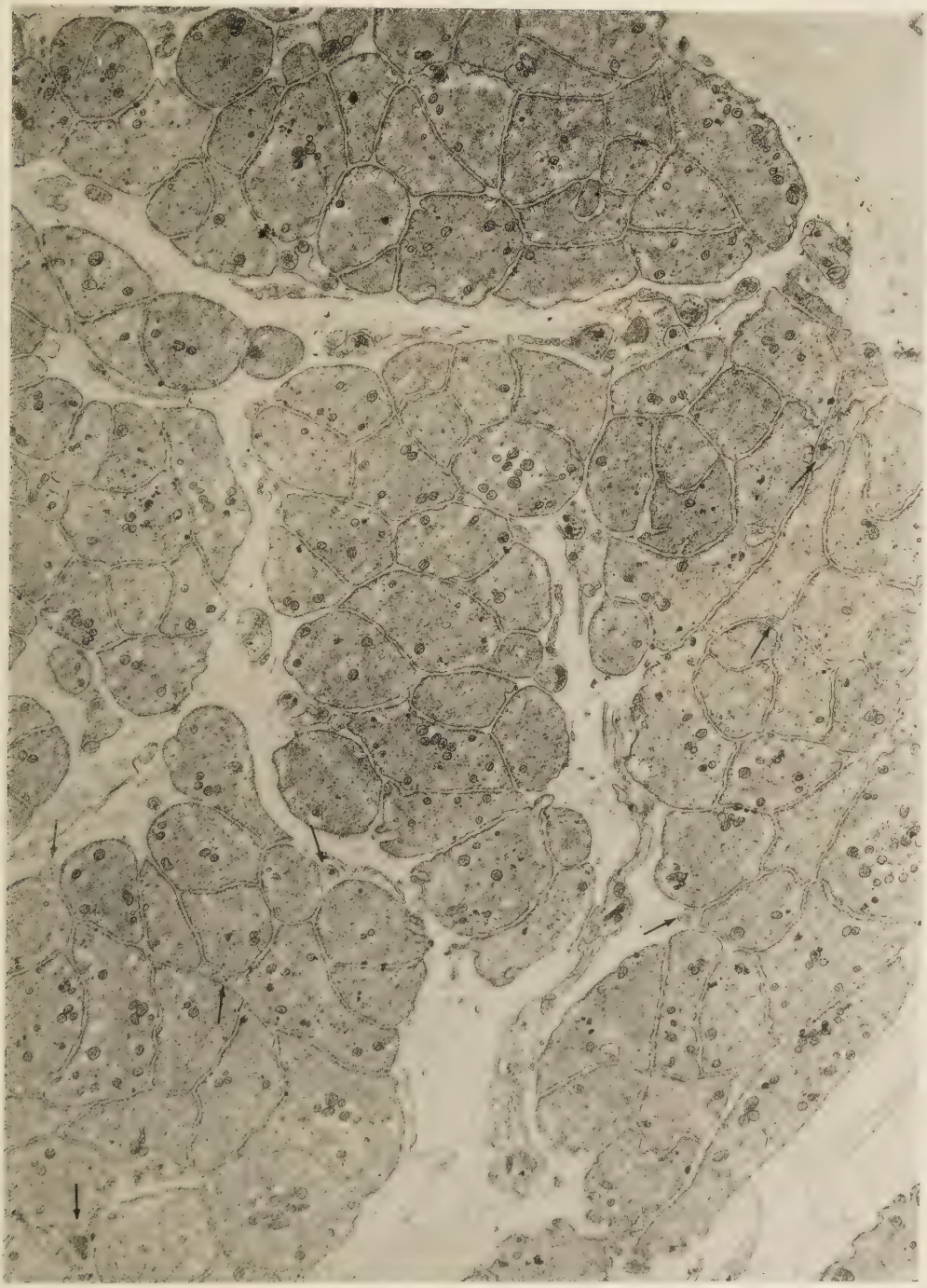

s
M
F
3

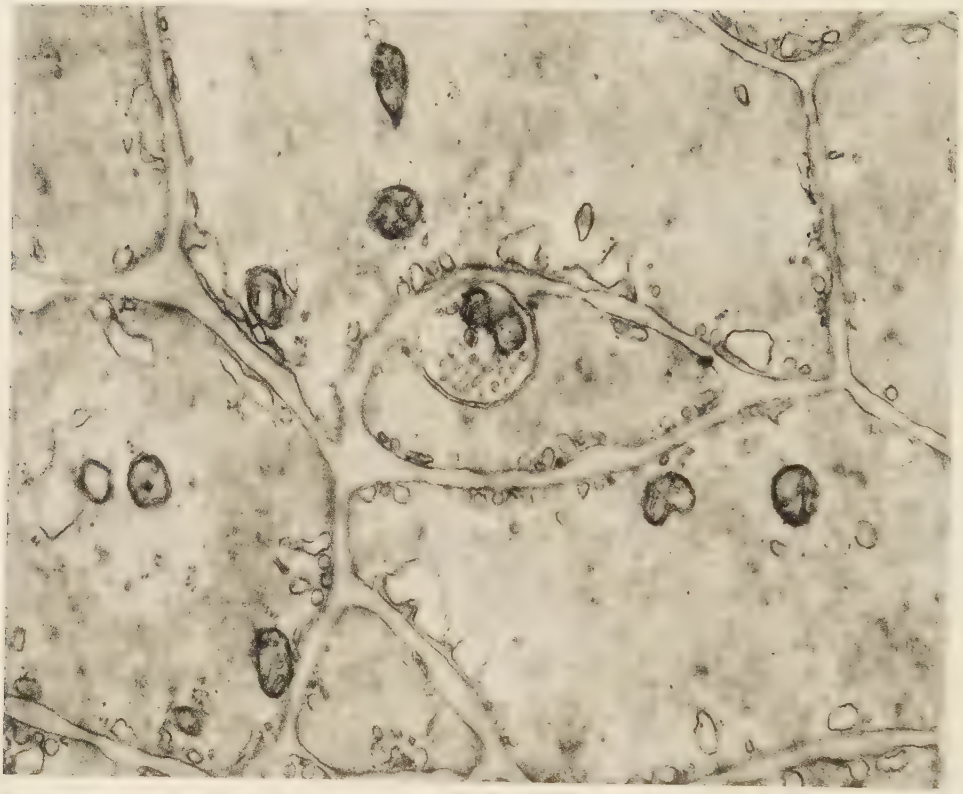

F

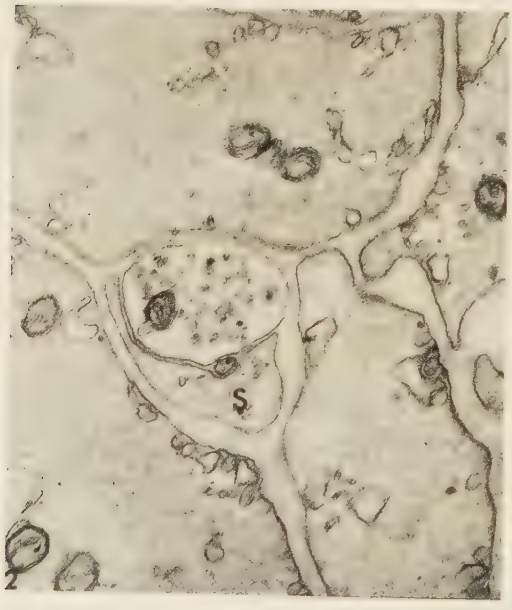
1
2

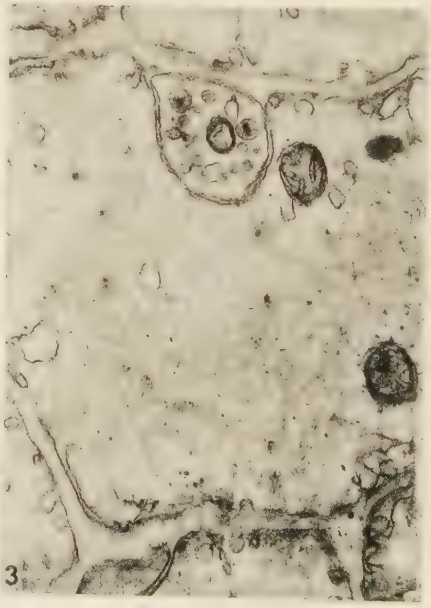


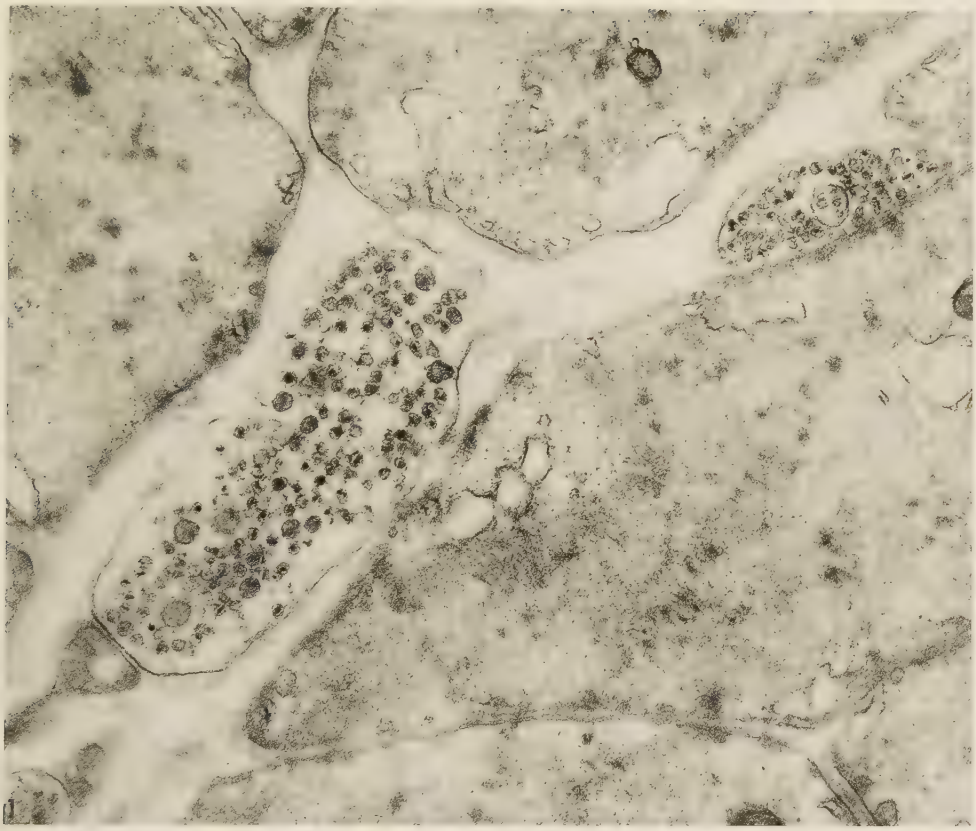

2



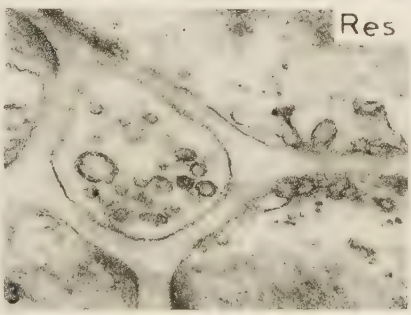


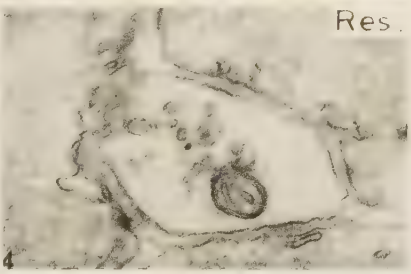

S
2

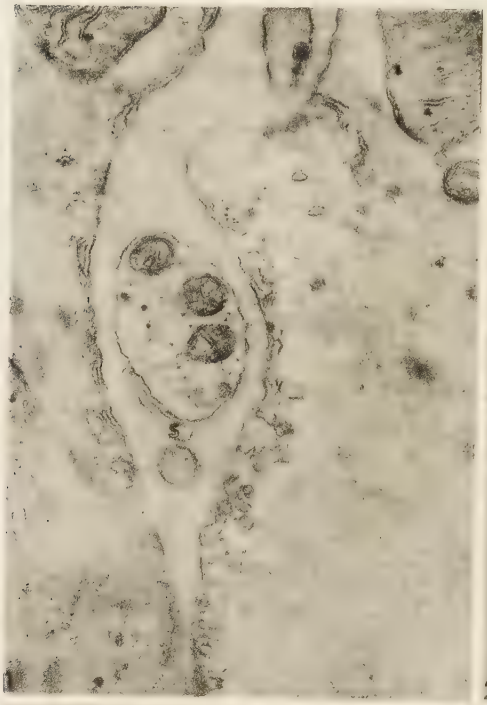

3

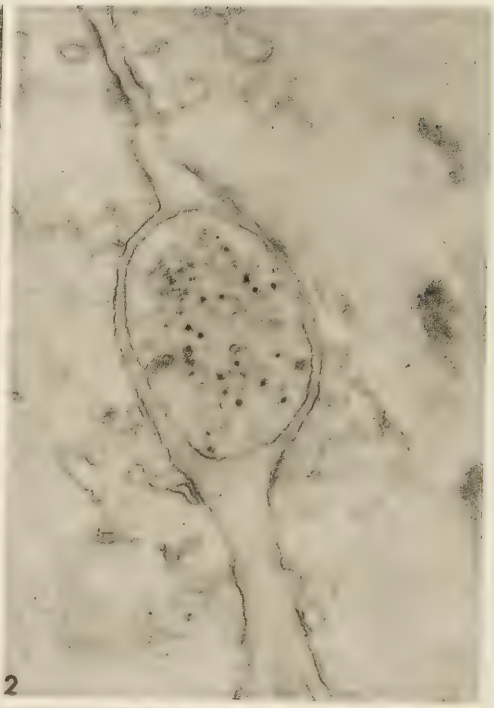


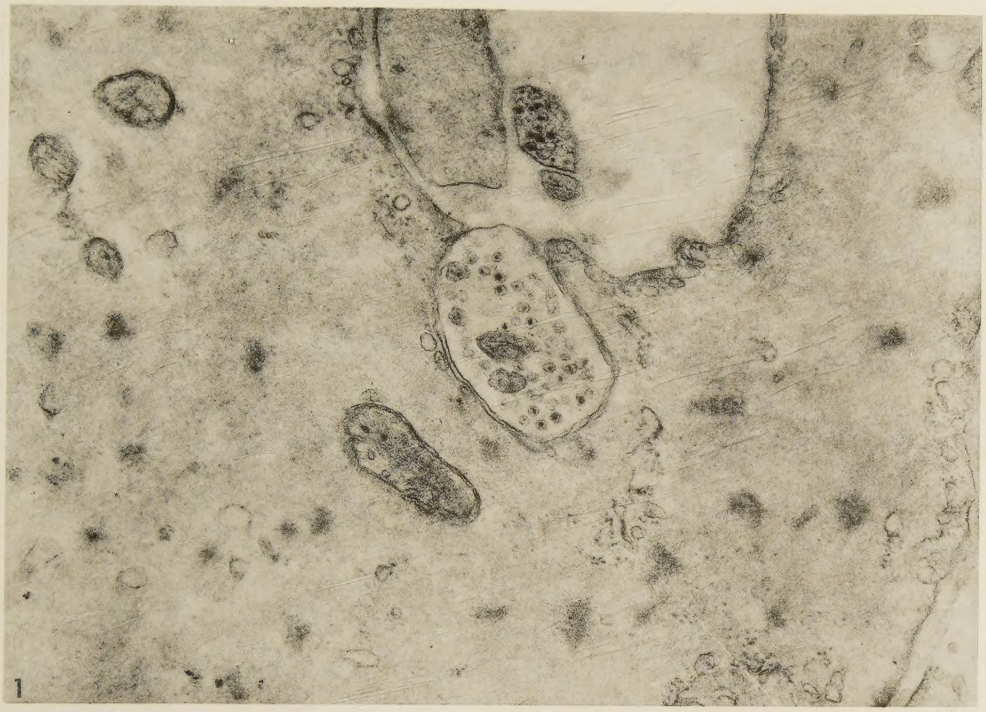
Res


Res


Res






1

2

1

2

3

4

5

6

7

Soulisse et Cassegrain, Imp., Niort. Dépôt légal : 3e trim. 1965. N° d'ordre : 691.
Masson et Cie, Edit., Paris. Dépôt légal : 3e trim. 1965. N° d'ordre : 4191.
(Printed in France.)